

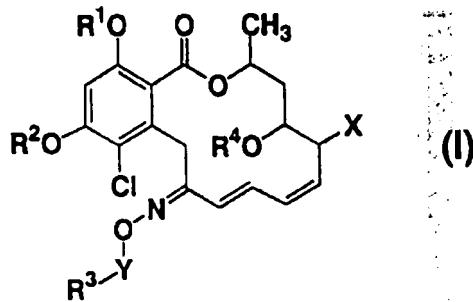
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07D 313/00, A61K 31/335, 31/695, C07D 493/04, C07F 7/18		A1	(11) 国際公開番号 WO99/55689
			(43) 国際公開日 1999年11月4日(04.11.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02138			村形 力(MURAKATA, Chikara)[JP/JP] 〒411-0941 静岡県駿東郡長泉町上土狩343-4 Shizuoka, (JP)
(22) 国際出願日 1999年4月22日(22.04.99)			秋永士朗(AKINAGA, Shiro)[JP/JP] 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩1334-6 Shizuoka, (JP)
(30) 優先権データ 特願平10/114941	1998年4月24日(24.04.98)	JP	曾我史朗(SOGA, Shiro)[JP/JP] 〒411-0933 静岡県駿東郡長泉町納米里410-1 Shizuoka, (JP)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP] 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)			(81) 指定国 AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 井野洋二(INO, Yoji)[JP/JP] 井妻 勉(AGATSUMA, Tsutomu)[JP/JP] 塩津行正(SHIOTSU, Yukimasa)[JP/JP] 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩1179 Shizuoka, (JP)			添付公開書類 国際調査報告書
網城宣善(AMISHIRO, Nobuyoshi)[JP/JP] 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩991-3 Shizuoka, (JP)			
宮田真由美(MIYATA, Mayumi)[JP/JP] 〒411-0933 静岡県駿東郡長泉町納米里372-1 Shizuoka, (JP)			
(54) Title: RADICICOL DERIVATIVES			
(54) 発明の名称 ラディシコール誘導体			
<p style="text-align: right;">(1)</p>			
(57) Abstract			
<p>Compounds represented by general formula (I) which show a tyrosine kinase inhibitory activity or salts thereof, wherein R¹ and R² represent each hydrogen, alkanoyl, etc.; Y represents optionally substituted alkylene; R³ represents NR⁵R⁶ (wherein R⁵ represents hydrogen, optionally substituted lower alkyl, etc.; and R⁶ represents substituted alkyl, etc.); NR⁷COR⁸ [wherein R⁷ represents hydrogen, optionally substituted alkyl, etc.; and R⁸ represents substituted lower alkyl, substituted lower alkoxy, NR⁹R¹⁰ (wherein R⁹ and R¹⁰ represent each hydrogen, optionally substituted lower alkyl, etc.); NR¹¹COR¹² (wherein R¹¹ represents optionally substituted lower alkyl, etc.; and R¹² represents lower alkyl, lower alkoxy, etc.), substituted lower alkoxy, optionally substituted alkenyloxy, etc.]; X represents halogeno or forms together with R⁴ a single bond; and R⁴ forms together with X a single bond or represents hydrogen, alkanoyl, etc.</p>			

(57)要約



チロシンキナーゼ阻害活性を示す一般式 (I) (式中、R¹及びR²は水素、アルカノイルなど、Yは(置換)アルキレン、R³はN R⁵ R⁶ (式中、R⁶は水素、(置換)低級アルキルなど、R⁶は置換のアルキルなど)、N R⁷ C O R⁸ (式中、R⁷は水素、(置換)アルキルなど、R⁸は置換の低級アルキル、置換の低級アルコキシ、N R⁹ R¹⁰ (式中、R⁹及びR¹⁰は、水素、(置換)低級アルキルなど)など)、N R¹¹ C O R¹² (式中、R¹¹は(置換)低級アルキルなど、R¹²は低級アルキル、低級アルコキシなど)、置換の低級アルコキシ、(置換)アルケニルオキシなど、Xはハロゲン原子またはR⁴と一体となって単結合を表し、R⁴はXと一体となって単結合を表すか、水素、アルカノイルなど)で表される化合物またはその塩。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソトニア	SK スロ伐キア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BB バレバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルク	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スウェーデン
BF ブルキナ・ファン	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴ
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドavia	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサオ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクmenistan
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	TT トリニダッド・トバゴ
CG コンゴー	ID インドネシア	MR モリタニア	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	NE ニジェール	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS イスランド	NL オランダ	VN ヴィエトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NO ノルウェー	YU ユーゴスラビア
CU キューバ	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	PL ポーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェコ	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DK デンマーク	KR 韓国		

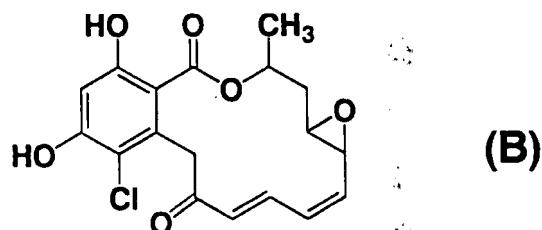
明細書
ラディシコール誘導体

技術分野

本発明は、チロシンキナーゼ阻害活性を示し、抗腫瘍または免疫抑制作用を有するラディシコール誘導体またはその薬理的に許容される塩に関する。

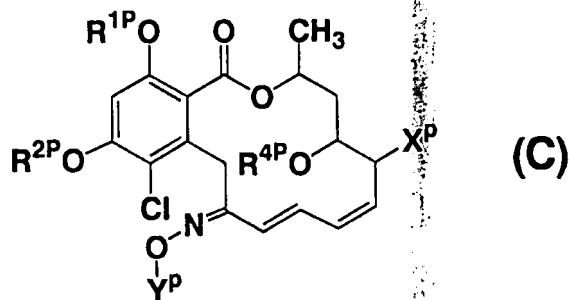
背景技術

式 (B) で示され、微生物の代謝産物であるラディシコールは、抗真菌作用、抗癌作用〔ネイチャー (Nature) 、171 卷、344 ページ (1953 年) ; ネオプラズマ (Neoplasma) 、24 卷、21 ページ (1977 年) 〕、免疫抑制作用 (特開平 6-298764 号公報) 、ras や mos 癌化細胞の形態正常化作用 (オンコジーン (Oncogene) 、11 卷、161 ページ (1995 年)) またはシクロオキシゲナーゼ-2 や炎症性サイトカインの発現抑制作用 (WO 96/25928) を有することが知られている。

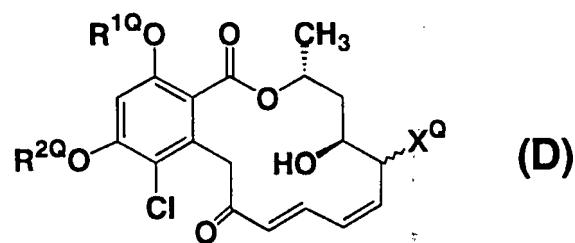


また、フェノール性水酸基が種々のアシル基で修飾されたラディシコール誘導体が、抗腫瘍作用を有することが知られている (特開平 4-226991 号公報)。さらに、フェノール性水酸基がアシル基またはアルキル基で修飾されたラディシコール誘導体が、血管新生阻害作用 (特開平 6-279279 号公報) またはインターロイキン-1 産生抑制作用 (特開平 8-40893 号公報) を示すことが開示されている。

また式 (C) で表されるラディシコール誘導体のジエノンのオキシム誘導体が、抗腫瘍作用及び免疫抑制作用を示すことが開示され (WO 96/33989) 、さらに式 (D) で表されるラディシコール誘導体が、抗腫瘍作用を示すことが開示されている (特開平 9-202781 号公報)。



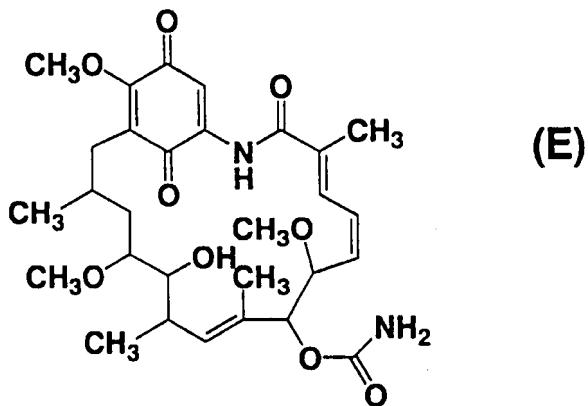
(式中、R^{1P}及びR^{2P}は水素、アルカノイル、アルケノイルまたはtert-ブチルジメチルシリルを表し、Y^Pは水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、R^{4P}は水素、アルカノイルまたはアルケノイル等を表し、X^Pはハロゲン原子またはR^{4P}と一体となって単結合を表す)



(式中、R^{1Q}及びR^{2Q}は水素原子またはアシルを表し、X^Qはハロゲン原子、ヒドロキシまたは低級アルコキシを表す)

また式 (E) で示されるアンサマイシン系抗生物質ゲルダナマイシン [ザ・ジャーナル・オブ・アンティバイオティックス (The Journal of Antibiotics)、23 卷、442 ページ (1970 年)] が、チロシンキナーゼ阻害活性及び抗腫瘍作用を有することが知られている [キャンサー・リサーチ (Cancer Research)、52 卷、1721 ページ (1992 年) 及びキャンサー・リサーチ (Cancer Research)、54 卷、2724 ページ (1994 年) 等]。これらの作用は、ゲルダナマイシンが分子シャペロンである Hsp (熱ショック/ストレス蛋白質) 90 へ結合することにより、Hsp90 と複合体を形成することによって機能を発現する Src、ErbB-2、Lck 等のチロシンキナーゼ及びセリン/スレオニンキナーゼ Raf-1 の活性化を阻害することによって発現されると示されている [Proceedings of the National

Academy of Science of the U. S. A.)、91巻、8324ページ(1994年)及びザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(The Journal of Biological Chemistry)、270巻、24585ページ(1995年)等]。従って、Hsp90へ作用する薬剤もチロシンキナーゼ阻害剤に含まれ、抗腫瘍剤を始めとして骨粗鬆症および免疫性疾患等の各種疾病の予防や治療に有用である。また最近になってラディシコールが、Raf-1の不安定化作用を有することが示されている[ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(The Journal of Biological Chemistry)、273巻、822ページ(1998年)]。



チロシンキナーゼはATPをリン酸供与体として、そのアーリン酸基を基質タンパク質の特定のチロシン残基の水酸基に転移することを触媒する酵素であり、細胞内情報伝達における制御機構において重要な役割を担っている。各種チロシンキナーゼファミリーが知られており、大腸癌においてはSrc、乳癌や胃癌においてはErbb-2、また白血病においてはAbl等の各チロシンキナーゼ活性の上昇が知られている。チロシンキナーゼ活性の無秩序な上昇は細胞の分化や増殖に異常をきたす。従って、チロシンキナーゼの特異的な阻害剤は、抗腫瘍剤を始めとして各種疾病的予防や治療に有用である。

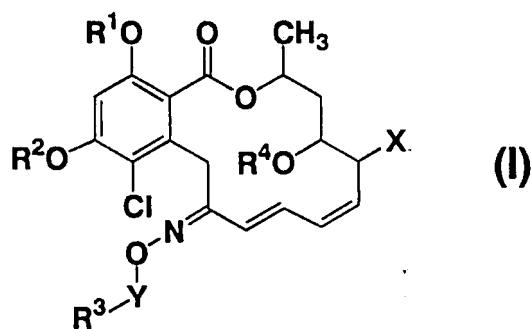
LckはTリンパ球が抗原刺激により活性化されたときに連動して活性化されるチロシンキナーゼであり、本酵素の阻害剤は免疫抑制剤として有用である。また破骨細胞においてはSrcが骨吸収に関与することが知られており、本チロシンキナーゼの阻害剤は骨吸収抑制剤として作用すると考えられ、骨粗鬆症治療薬として有用である。さらに種々の増殖因子の受容体型チロシンキナーゼであるEGF-R(上皮細

胞増殖因子受容体 : epidermal growth factor receptor) 、 FGF-R (纖維芽細胞増殖因子受容体 : fibroblast growth factor receptor) 、 PDGF-R (血小板由来増殖因子受容体 : platelet-derived growth factor receptor) 等の阻害剤は、 固形癌増殖阻害剤、 血管新生阻害剤および血管平滑筋増殖抑制剤等として有用である。

発明の開示

本発明の目的は、 チロシンキナーゼ阻害活性を示し、 抗腫瘍または免疫抑制作用を有する新規なラディシコール誘導体またはその薬理的に許容される塩を提供することにある。

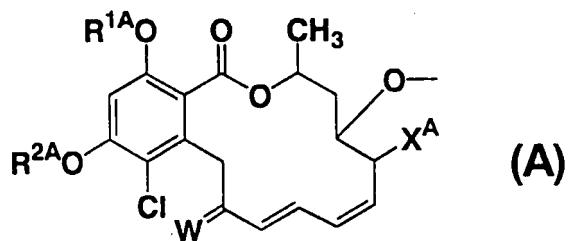
本発明は、 一般式(I)



[式中、 R¹及びR²は同一または異なって水素、 アルカノイル、 アルケノイル、 アルカジエノイル、 アルカトリエノイル、 トリアルキルシリル、 トリアリールシリル、 モノアルキルジアリールシリルまたはジアルキルモノアリールシリルを表し、 Yは置換もしくは非置換のアルキレンを表し、 R³はNR⁵R⁶ (式中、 R⁵は水素、 置換もしくは非置換の低級アルキル、 置換もしくは非置換の高級アルキル、 置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、 置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 R⁶は置換の低級アルキル、 置換もしくは非置換の高級アルキル、 置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、 置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) 、 NR⁷COR⁸ (式中、 R⁷は水素、 置換もしくは非置換の低級アルキル、 置換もしくは非置換の高級アルキル、 置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、 置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 R⁸は置換の低級アルキル、 置換の低級ア

ルコキシ、置換のアルケニルオキシ、置換のアルカジエニルオキシ、置換のアルカトリエニルオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルオキシまたはNR⁹R¹⁰（式中、R⁹及びR¹⁰は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表すか、R⁹及びR¹⁰が隣接するNと一体となって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を形成する）を表す）、NR¹¹COR¹²（式中、R¹¹は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、R¹²は低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルカジエニルオキシまたは低級アルカトリエニルオキシを表す）、置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルカジエニルオキシ、置換もしくは非置換のアルカトリエニルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルカジエニル、置換もしくは非置換のアルカトリエニル、置換もしくは非置換のピロリル、置換もしくは非置換のフリル、置換もしくは非置換のチエニル、置換もしくは非置換のピラゾリル、置換もしくは非置換のイミダゾリル、置換もしくは非置換のオキサゾリル、置換もしくは非置換のイソオキサゾリル、置換もしくは非置換のチアゾリル、置換もしくは非置換のイソチアゾリル、置換もしくは非置換のテトラゾリル、置換もしくは非置換のピリミジニル、置換もしくは非置換のピラジニル、置換もしくは非置換のオキサゾリドニル、置換もしくは非置換のピペリドニル、置換もしくは非置換のバーヒドロアゼピノニル、置換もしくは非置換のサクシンイミド、置換もしくは非置換のフタルイミド、置換もしくは非置換のグルタルイミド、置換もしくは非置換のヒダントイニル、置換もしくは非置換のチアゾリジンジオニル、置換もしくは非置換のオキソピロリドニル、置換もしくは非置換のマレイミド、置換もしくは非置換のチアゾリドニル、置換もしくは非置換のピリダジニル、置換もしくは非置換のオキサゾリジンジオニル、置換もしくは非置換の2-オキソ-3-ピロリニル、置換もしくは非置換のオキサゾロニル、置換もしくは非置換のピラゾロニル、置換もしくは非置換のイソオキサゾロニル、置換もしくは非置換のチアゾロニル、置換もしくは非置換のオキサゾリジニル、

置換もしくは非置換のピロリニル、置換もしくは非置換のイミダゾリジニル、置換もしくは非置換のイミダゾリニル、置換もしくは非置換のオキサジアゾリルまたは置換もしくは非置換のピラゾリジニルを表し、Xはハロゲン原子を表すか、またはR⁴と一体となって単結合を表し、R⁴はXと一体となって単結合を表すか、水素、アルカノイル、アルケノイル、アルカジエノイル、アルカトリエノイルまたはSO-Z {式中、Zは式(A)}



[式中、R^{1A}及びR^{2A}はそれぞれ前記のR¹及びR²と同義であり、X^Aはハロゲン原子を表し、WはOまたはN-O-Y^A-R^{3A} (式中、Y^A及びR^{3A}はそれぞれ前記のY及びR³と同義である) を表す] を表す} を表す] で表されるラディシコール誘導体またはその薬理的に許容される塩に関する。

以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。一般式(I)の各基の定義において、特に断らない限り、低級とは炭素数1～8まで、高級とは炭素数9～30までを表す。

アルカノイルとしては、炭素数1～30の直鎖または分岐状の、例えばホルミル、アセチル、プロパノイル、イソプロパノイル、ブタノイル、カブロイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイyl及びステアロイル等が含まれる。アルケノイルとしては、炭素数3～30の直鎖または分岐状の、例えばアクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル及びパルミトレオイル等が含まれる。アルカジエノイルとしては炭素数5～30の直鎖または分岐状の、例えば2,4-ペンタジエノイル、2,4-ヘキサジエノイル、3,5-ヘプタジエノイル、リノレオイル、3,5-ウンデカジエノイル、10,12-ペントデカジエノイル及び12,15-ヘニコサジエノイル等が含まれる。アルカトリエノイルとしては炭素数7～30の直鎖または分岐状の、例えば2,4,6-ヘプタトリエノイル、リノレノイル、2,4,6-ドコサトリ

エノイル、8, 11, 14-イコサトリエノイル及び12, 15, 18-ヘニコサトリエノイル等が包含される。

低級アルキル及び低級アルコキシのアルキル部分としては、直鎖または分岐状の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル及びイソオクチル等が包含され、さらにその炭素原子の一つがケイ素原子に置き換えられていてもよく、アラルキルオキシのアルキレン部分としては、これらの低級アルキルから水素原子を一つ除いた基が包含される。

トリアルキルシリル、モノアルキルジアリールシリル及びジアルキルモノアリールシリルのアルキル部分は前記低級アルキルと同義である。

高級アルキルとしては、直鎖または分岐状の、例えばデシル、ドデシル及びヘキサデシル等が包含される。

アリールとしては、炭素数6～14の、例えばフェニル、ナフチル及びアントラニル等が包含される。アラルキルオキシ、トリアリールシリル、モノアルキルジアリールシリル及びジアルキルモノアリールシリルにおけるアリール部分は上記アリールと同義である。

アルケニル及びアルケニルオキシにおけるアルケニル部分としては、炭素数2～30の直鎖または分岐状の、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ヘキセニル、ドデセニル及びヘキサデセニル等が包含される。低級アルケニルオキシにおける低級アルケニル部分としては、前記アルケニルにおける炭素数2～8までの、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ヘキセニル等が包含される。アルカジエニル及びアルカジエニルオキシにおけるアルカジエニル部分としては、炭素数4～30の1, 3-ペンタジエニル、1, 3-ヘキサジエニル、2, 4-ヘキサジエニル、リノレイル、2, 4-デカジエニル、9, 11-テトラデカジエニル、11, 14-イコサジエニル等が包含される。低級アルカジエニルオキシにおける低級アルカジエニル部分としては、前記アルカジエニルにおける炭素数4～8までの、例えば1, 3-ペンタジエニル、1, 3-ヘキサジエニル、2, 4-ヘキサジエニル等が包含される。アルカトリエニル及びアルカトリエニルオキシにおけるアルカトリエニル部分としては炭素数6～30の1, 3, 5-ヘキサトリエ

ニル、リノレニル、1,3,5-ドコサトリエニル、7,10,13-ノナデカトリエニル、11,14,17-イコサトリエニル等が含まれる。低級アルカトリエニルオキシにおける低級アルカトリエニル部分としては、前記アルカトリエニルにおける炭素数6～8までの、例えば1,3,5-ヘキサトリエニル等が含まれる。

低級シクロアルキルとしては、炭素数3～8の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロオクチル等が含まれる。複素環基には脂環式複素環基及び芳香族複素環基等が含まれる。脂環式複素環基としては、例えば2-ピリドニル、3-ピリドニル、4-ピリドニル、2-ピロリドニル、3-ピロリドニル、ジオキソラニル、ピロリジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ホモピペラジニル、ピペリジル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、2-オキサゾリドニル、4-オキサゾリドニル、5-オキサゾリドニル、2-ピペリドニル、3-ピペリドニル、4-ピペリドニル、パーヒドロ-2-アゼピノニル、パーヒドロ-3-アゼピノニル、パーヒドロ-4-アゼピノニル、サクシンイミド、フタルイミド、グルタルイミド、ヒダントイニル、チアゾリジンジオニル、3-オキソピロリドニル、4-オキソピロリドニル、マレイミド、2-チアゾリドニル、4-チアゾリドニル、5-チアゾリドニル、オキサゾリジンジオニル、2-オキソ-3-ピロリニル、2(3H)-オキサゾロニル、4(5H)-オキサゾロニル、4-ピラゾロニル、5-ピラゾロニル、4-イソオキサゾロニル、4-チアゾロニル、オキサゾリジニル及び2-ピロリニル等が含まれる。芳香族複素環基としては、例えばウラシリル、ピロリル、テトラゾリル、チエニル、ピリジル、ピラゾリル、ピラジニル、インドリル、イソインドリル、フリル、キノリル、フタラジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル及びオキサジアゾリル等が含まれる。隣接するNと一体になって形成する含窒素複素環基（該隣接するNと一体になって形成する含窒素複素環基には、さらにO、Sまたは他のNが含まれてもよい）としては、例えばピロリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジノ、ホモピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、パーヒドロアゼピニル、パーヒドロアゾシニル、インドリル及びイソインドリル等が含まれる。アルキレンとしては、前記の低級アルキルまたは高級ア

ルキルから水素原子を一つ除いた基が包含される。ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の各原子が包含される。

置換低級アルキル、置換高級アルキル及び置換低級アルコキシにおける置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、ヒドロキシ、低級シクロアルキル、低級シクロアルケニル、低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、アジド、ジ低級アルカノイルアミノ、低級アルケニルオキシカルボニルアミノ、低級アルカジエニルオキシカルボニルアミノ、低級アルカトリエニルオキシカルボニルアミノ、ハロゲン原子、低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のサクシンイミド、置換もしくは非置換のフタルイミド、置換もしくは非置換のグルタルイミド、 $\text{CONR}^{13A}\text{R}^{14A}$ 〔式中、 R^{13A} 及び R^{14A} は同一または異なって、水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級シクロアルキル、高級アルキル、アルケニル、低級アルコキシ、アリール、複素環基または $\text{NR}^{15A}\text{R}^{16A}$ （式中、 R^{15A} 及び R^{16A} は同一または異なって、水素、低級アルキル、低級シクロアルキル、アリール、複素環基、低級アルカノイル、アロイル、複素環と結合したカルボニルまたはアリールカルバモイルを表す）を表すか、 R^{13A} と R^{14A} が隣接するNと一体となって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を形成する〕、 $\text{CO}_2\text{R}^{17A}$ （式中、 R^{17A} は水素、低級アルキル、高級アルキル、低級シクロアルキル、アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）、 $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$ （式中、nは1～10の整数を表す）、 $\text{NR}^{18A}\text{R}^{19A}$ （式中、 R^{18A} 及び R^{19A} は同一または異なって、水素、低級アルキル、高級アルキル、低級シクロアルキル、アリールまたは複素環基を表すか、 R^{18A} と R^{19A} が隣接するNと一体となって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を形成する）または $\text{NR}^{20A}\text{COR}^{21A}$ 〔式中、 R^{20A} は水素、低級アルキル、高級アルキル、低級シクロアルキル、アリールまたは複素環基を表し、 R^{21A} は水素、低級アルキル、アリール、芳香族複素環基、低級アルコキシ、アラルキルオキシまたは $\text{NR}^{22A}\text{R}^{23A}$ （式中、 R^{22A} 及び R^{23A} は同一または異なって、水素、低級アルキル、アリールまたは芳香族複素環基を表すか、 R^{22A} と R^{23A} が隣接するNと一体となって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を形成する）を表す〕が包含される。

置換アルキレンにおける置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、アジド、ジ低級アルカノイルアミノ、低級アルケニルオキシカルボニルアミノ、低級アルカジエニルオキシカルボニルアミノ、低級アルカトリエニルオキシカルボニルアミノ、ハロゲン原子、低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルカジエニル、置換もしくは非置換のアルカトリエニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルカジエニルオキシ、置換もしくは非置換のアルカトリエニルオキシ、置換もしくは非置換のピリジル、置換もしくは非置換のピリドニル、置換もしくは非置換のピロリドニル、置換もしくは非置換のウラシリル、置換もしくは非置換のピペリジル、置換もしくは非置換のピペリジノ、置換もしくは非置換のピロリジニル、置換もしくは非置換のモルホリノ、置換もしくは非置換のモルホリニル、置換もしくは非置換のピペラジノ、置換もしくは非置換のピペラジニル、置換もしくは非置換のチオモルホリノ、置換もしくは非置換のジオキソラニル、置換もしくは非置換のピロリル、置換もしくは非置換のフリル、置換もしくは非置換のチエニル、置換もしくは非置換のピラゾリル、置換もしくは非置換のイミダゾリル、置換もしくは非置換のオキサゾリル、置換もしくは非置換のイソオキサゾリル、置換もしくは非置換のチアゾリル、置換もしくは非置換のイソチアゾリル、置換もしくは非置換のテトラゾリル、置換もしくは非置換のピリミジニル、置換もしくは非置換のピラジニル、置換もしくは非置換のオキサゾリドニル、置換もしくは非置換のピペリドニル、置換もしくは非置換のパーキドロアゼピノニル、置換もしくは非置換のサクシンイミド、置換もしくは非置換のフタルイミド、置換もしくは非置換のグルタルイミド、置換もしくは非置換のヒダントイニル、置換もしくは非置換のチアゾリジンジオニル、置換もしくは非置換のオキソピロリドニル、置換もしくは非置換のマレイミド、置換もしくは非置換のチアゾリドニル、置換もしくは非置換のピリダジニル、置換もしくは非置換のオキサゾリジンジオニル、置換もしくは非置換の2-オキソ-3-ピロリニル、置換もしくは非置換のオキサゾロニル、置換もしくは非置換のピラゾロニル、置換もしくは非置換のイソオキサゾロニル、置換もしくは非置換のチアゾロニル、置換もしくは非置換のオキサゾリジニル、置換もしくは非置換のピロリニル、置換

もしくは非置換のイミダゾリジニル、置換もしくは非置換のイミダゾリニル、置換もしくは非置換のピラゾリジニル、置換もしくは非置換のオキサジアゾリル、CO NR^{13B}R^{14B}（式中、R^{13B}及びR^{14B}は前記のR^{13A}及びR^{14A}とそれぞれ同義である）、CO₂R^{17B}（式中、R^{17B}は前記のR^{17A}と同義である）、（OCH₂CH₂）_{nA}OCH₃（式中、nAは前記のnと同義である）、NR^{18B}R^{19B}（式中、R^{18B}及びR^{19B}は前記のR^{18A}及びR^{19A}とそれぞれ同義である）またはNR^{20B}COR^{21B}（式中、R^{20B}及びR^{21B}は前記のR^{20A}及びR^{21A}とそれぞれ同義である）が包含される。

置換アルケニルオキシ、置換アルカジエニルオキシ、置換アルカトリエニルオキシ、置換低級シクロアルキル、置換アリール、置換アラルキルオキシ、置換複素環基、置換芳香族複素環基、置換アルケニル、置換アルカジエニル、置換アルカトリエニル、置換ピリジル、置換ピリドニル、置換ピロリドニル、置換ウラシリル、置換ピペリジル、置換ピペリジノ、置換ピロリジニル、置換モルホリノ、置換モルホリニル、置換ピペラジノ、置換ピペラジニル、置換チオモルホリノ、置換ジオキソラニル、置換ピロリル、置換フリル、置換チエニル、置換ピラゾリル、置換イミダゾリル、置換オキサゾリル、置換イソオキサゾリル、置換チアゾリル、置換イソチアゾリル、置換テトラゾリル、置換ピリミジニル、置換ピラジニル、置換オキサゾリドニル、置換ピペリドニル、置換パーキドロアゼピノニル、置換サクシンイミド、置換フタルイミド、置換グルタルイミド、置換ヒダントイニル、置換チアゾリジンジオニル、置換オキソピロリドニル、置換マレイミド、置換チアゾリドニル、置換ピリダジニル、置換オキサゾリジンジオニル、置換2-オキソ-3-ピロリニル、置換オキサゾロニル、置換ピラゾロニル、置換イソオキサゾロニル、置換チアゾロニル、置換オキサゾリジニル、置換ピロリニル、置換イミダゾリジニル、置換イミダゾリニル、置換ピラゾリジニル、置換オキサジアゾリル及び隣接するNと一体となって形成する置換含窒素複素環基における置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、ヒドロキシ、低級アルキル、高級アルキル、アルケニル、アルカジエニル、アルカトリエニル、低級シクロアルキル、低級シクロアルケニル、低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、アジド、ジ低級アルカノイルアミノ、低級アルケニルオキシカルボニルアミノ、低級アルカジエニ

ルオキシカルボニルアミノ、低級アルカトリエニルオキシカルボニルアミノ、ハロゲン原子、低級アルカノイル、アリール、複素環基、 $\text{CONR}^{13\text{C}}\text{R}^{14\text{C}}$ [式中、 $\text{R}^{13\text{C}}$ 及び $\text{R}^{14\text{C}}$ は同一または異なって、水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級シクロアルキル、高級アルキル、アルケニル、低級アルコキシ、アリール、複素環基または $\text{NR}^{15\text{A}1}\text{R}^{16\text{A}1}$ (式中、 $\text{R}^{15\text{A}1}$ 及び $\text{R}^{16\text{A}1}$ は前記の $\text{R}^{15\text{A}}$ 及び $\text{R}^{16\text{A}}$ とそれぞれ同義である) を表すか、 $\text{R}^{13\text{C}}$ と $\text{R}^{14\text{C}}$ が隣接するNと一体となって含窒素複素環基を形成する]、 $\text{CO}_2\text{R}^{17\text{C}}$ (式中、 $\text{R}^{17\text{C}}$ は前記の $\text{R}^{17\text{A}}$ と同義である)、 $\text{NR}^{18\text{C}}\text{R}^{19\text{C}}$ (式中、 $\text{R}^{18\text{C}}$ 及び $\text{R}^{19\text{C}}$ は同一または異なって、水素、低級アルキル、高級アルキル、低級シクロアルキル、アリールまたは複素環基を表すか、 $\text{R}^{18\text{C}}$ と $\text{R}^{19\text{C}}$ が隣接するNと一体となって含窒素複素環基を形成する)、 $\text{NR}^{20\text{C}}\text{COR}^{21\text{C}}$ (式中、 $\text{R}^{20\text{C}}$ 及び $\text{R}^{21\text{C}}$ は前記の $\text{R}^{20\text{A}}$ 及び $\text{R}^{21\text{A}}$ とそれぞれ同義である) または $\text{SO}_2\text{NR}^{24\text{C}}\text{R}^{25\text{C}}$ (式中、 $\text{R}^{24\text{C}}$ 及び $\text{R}^{25\text{C}}$ は同一または異なって、水素または低級アルキルを表す) が包含される。

低級アルキル、高級アルキル、低級シクロアルキル、低級アルコキシ、ハロゲン原子、アリール、複素環基、芳香族複素環基、隣接するNと一体となって形成する含窒素複素環基、アルケニル及びアルケニルオキシにおけるアルケニル部分、アルカジエニル及びアルカジエニルオキシにおけるアルカジエニル部分、アルカトリエニル及びアルカトリエニルオキシにおけるアルカトリエニル部分及びアラルキルオキシはそれぞれ前記と同義である。低級アルコキシ低級アルコキシにおける低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義であり、低級アルキレン部分は、前記低級アルキルから水素原子を1つ除いた基を表す。低級アルケニルオキシカルボニルアミノにおける低級アルケニルとしては、前記アルケニルにおける炭素数2～8までの、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ヘキセニル等が包含され、低級アルカジエニルオキシカルボニルアミノにおける低級アルカジエニルとしては、前記アルカジエニルにおける炭素数4～8までの、例えば1,3-ペンタジエニル、1,3-ヘキサジエニル、2,4-ヘキサジエニル等が包含される。低級アルカトリエニルオキシカルボニルアミノにおける低級アルカトリエニルとしては、前記アルカトリエニルにおける炭素数6～8までの、例えば1,3,5-ヘキサトリエニル等が包含される。低級シクロアルケニルとしては、炭素数4～8の、例えば

2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル及び1,3-シクロペンタジエニル等が包含される。低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ及びジ低級アルカノイルアミノにおける低級アルカノイルとしては、前記アルカノイルにおける炭素数1～8の直鎖または分岐状の、例えばホルミル、アセチル、プロパノイル、イソプロパノイル、ブタノイル及びカブロイル等が包含される。アロイル及びアリールカルバモイルにおけるアリール部分は前記と同義である。複素環と結合したカルボニルにおける複素環基部分は前記と同義であり、カルボニルまで併せた基としては、例えばフロイル、テノイル、ニコチノイル及びイソニコチノイル等が包含される。

本発明の一つの形態として、化合物(I)において、Xがハロゲン原子である化合物が挙げられる。

本発明の別の形態として、化合物(I)において、XがR⁴と一体となって単結合である化合物が挙げられる。XがR⁴と一体となって単結合である化合物の中では、R¹及びR²が水素である化合物が好ましい例である。より好ましくは、XがR⁴と一体となって単結合である化合物の中で、R¹及びR²が水素であり、R³が置換もしくは非置換のピロリル、置換もしくは非置換のフリル、置換もしくは非置換のチエニル、置換もしくは非置換のピラゾリル、置換もしくは非置換のイミダゾリル、置換もしくは非置換のオキサゾリル、置換もしくは非置換のイソオキサゾリル、置換もしくは非置換のチアゾリル、置換もしくは非置換のイソチアゾリル、置換もしくは非置換のテトラゾリル、置換もしくは非置換のピリミジニル、置換もしくは非置換のピラジニル、置換もしくは非置換のオキサゾリドニル、置換もしくは非置換のピペリドニル、置換もしくは非置換のパーヒドロアゼピノニル、置換もしくは非置換のサクシンイミド、置換もしくは非置換のフタルイミド、置換もしくは非置換のグルタルイミド、置換もしくは非置換のヒダントイニル、置換もしくは非置換のチアゾリジンジオニル、置換もしくは非置換のオキソピロリドニル、置換もしくは非置換のマレイイミド、置換もしくは非置換のチアゾリドニル、置換もしくは非置換のピリダジニル、置換もしくは非置換のオキサゾリジンジオニル、置換もしくは非置換の2-オキソ-3-ピロリニル、置換もしくは非置換のオキサゾロニル、置換もしくは非置換のピラゾロニル、置換もしくは非置換のイソオキサゾロニル、置換もしくは非置換のチアゾロニル、置換もしくは非置換のオキサゾリジニル、置換もしくは

くは非置換のピロリニル、置換もしくは非置換のイミダゾリジニル、置換もしくは非置換のイミダゾリニル、置換もしくは非置換のオキサジアゾリルまたは置換もしくは非置換のピラゾリジニルである化合物を挙げることができる。

最も好ましくは、XがR⁴と一体となって単結合である化合物の中で、R¹及びR²が水素であり、R³が置換もしくは非置換のオキサゾリドニル、置換もしくは非置換のピペリドニル、置換もしくは非置換のパーキドロアゼピノニル、置換もしくは非置換のサクシンイミド、置換もしくは非置換のフタルイミド、置換もしくは非置換のグルタルイミド、置換もしくは非置換のヒダントイニル、置換もしくは非置換のチアゾリジンジオニル、置換もしくは非置換のオキソピロリドニル、置換もしくは非置換のマレイミド、置換もしくは非置換のチアゾリドニルまたは置換もしくは非置換のオキサゾリジンジオニルである化合物を挙げることができる。

化合物（I）の薬理的に許容される塩としては、酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩及びアミノ酸付加塩等が挙げられ、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩及びリン酸塩等の無機酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、しゅう酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩及び乳酸塩等の有機酸塩が挙げられ、金属塩としてはリチウム塩、ナトリウム塩及びカリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩及びカルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩及び亜鉛塩等が挙げられ、アンモニウム塩としてはアンモニウム及びテトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、有機アミン付加塩としてはモルホリン及びピペリジン等の付加塩が挙げられ、アミノ酸付加塩としてはグリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸及びリジン等の付加塩が挙げられる。

本発明における化合物は、通常、ラディシコールを出発化合物として製造されるが、化合物（I）の中には種々の立体異性体、位置異性体、互変異性体等が存在し得るものがある。本発明はこれらの可能な全ての異性体及びそれらの混合物を包含し、その混合比についても任意の比率でよい。

次に、化合物（I）の製造法について説明する。

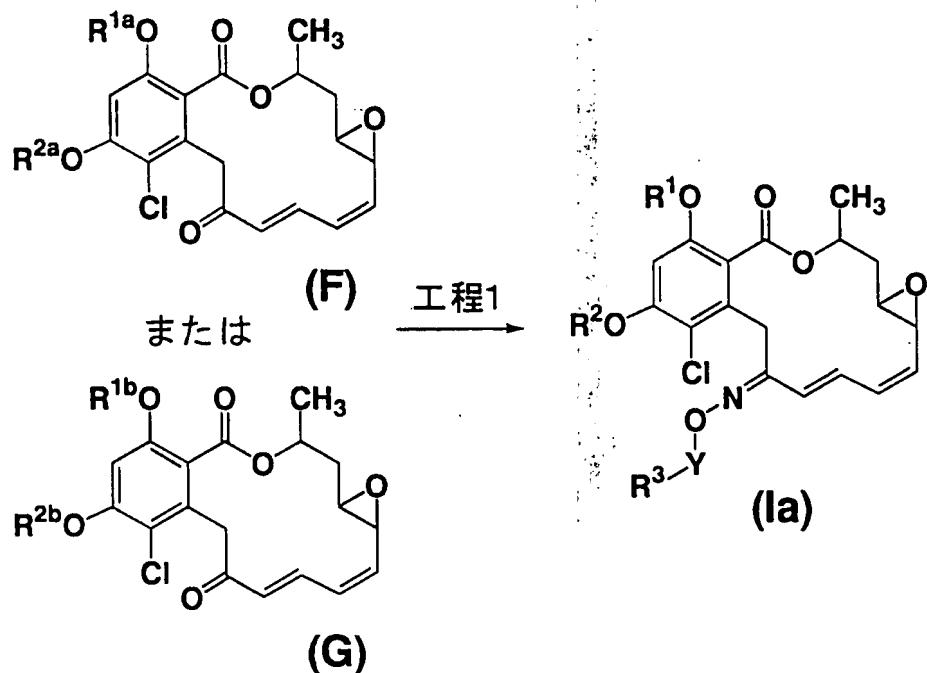
化合物（I）の製造工程は主として、オキシム化（製造法1）、アルキル化また

は置換反応（製造法2）、ハロヒドリン化（製造法3）、脱シリル化（製造法4）、またはアシリル化（製造法5）の各反応工程よりなり、目的物にあわせて各反応工程を組み合わせて製造することができる。

なお、下記に示した製造法において、定義した基が実施方法の条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入及び脱離方法〔例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、グリーン（T. W. Greene）著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド（John Wiley & Sons Inc.）（1981年）参照〕を用いることにより、目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えてもよい。

製造法1

ラディシコールもしくはラディシコールより公知の方法（特開平4-226991号公報）で得られる化合物（F）、またはラディシコールもしくはラディシコールのフェノール性水酸基の一つがアルカノイル、アルケノイル、アルカジエニルもしくはアルカトリエノイル置換されたラディシコールより公知の方法〔例えば、ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー（Journal of the American Chemical Society）、94巻、6190ページ（1972年）〕に準じて得られる化合物（G）のジエノンのカルボニルをオキシム化した化合物（Ia）は次の反応工程に従い得ることができる。



(式中、 R^{1a} 及び R^{2a} は、前記の R^1 及び R^2 からトリアルキルシリル、トリアリールシリル、モノアルキルジアリールシリル及びジアルキルモノアリールシリルを除いた基であり、 R^{1b} 及び R^{2b} は、前記の R^1 及び R^2 とそれぞれ同義であるが、 R^1 及び R^2 のうち少なくとも一つがトリアルキルシリル、トリアリールシリル、モノアルキルジアリールシリルまたはジアルキルモノアリールシリルで置換されたものであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び Y は前記と同義である)

工程 1

化合物 (I a) は、化合物 (F) または化合物 (G) を、酸存在下または非存在下、 $H_2N-O-Y-R^3$ (II) (式中、 R^3 及び Y は前記と同義である) で表わされる化合物 (II) またはその酸付加塩と反応させることにより得ることができる。

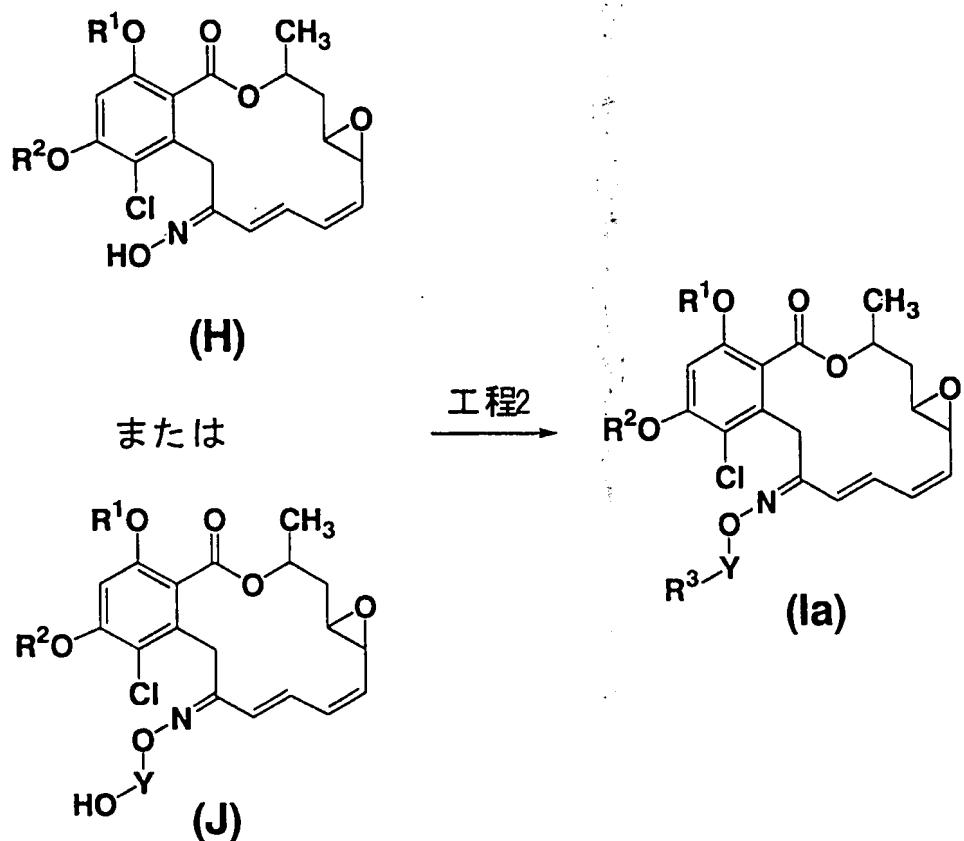
反応溶媒としてはピリジン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、エーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトニトリル等が、単独もしくは混合して用いられ、ピリジンまたは酢酸エチルが好適である。酸としては塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が用いられ、好ましくは化合物 (F) または化合物 (G) に対して 0.1~10 当量用いられる。

化合物（II）の酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、堿酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、安息香酸塩、しゅう酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩等が用いられる。

塩化合物（II）の酸付加塩を用いる場合には、化合物（II）の酸付加塩に対して1当量以上、好ましくは1～10当量の塩基、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属の炭酸塩もしくは重炭酸塩等の存在下でも反応を行うことができ、好適にはN,N-ジメチルアニリンもしくはN,N-ジエチルアニリンを用いるか、ピリジンを溶媒を兼ねて用いる。化合物（II）またはその酸付加塩は、化合物（F）または化合物（G）に対して1当量以上、好ましくは1～5当量用いられる。反応は、通常-20～100℃、好ましくは20～60℃で行われ、1～80時間で終了する。

製造法2

化合物（Ia）は、ラディシコールより公知の方法（WO 96/33989）に準じて得られる化合物（H）または化合物（J）のヒドロキシル基を、アルキル化または置換反応によって他の官能基へ変換する工程によっても得ることができる。



(式中、R¹、R²、R³及びYは前記と同義である)

工程2

化合物(Ia)は、化合物(H)を縮合剤の存在下、HO-Y-R³(III)
(式中、R³及びYは前記と同義である)で表わされる化合物(III)と反応させることによって得ることができる。

化合物(Ia)において、R³が置換もしくは非置換のサクシンイミド、置換もしくは非置換のフタルイミド、置換もしくは非置換のグルタルイミド、置換もしくは非置換のヒダントイニル、置換もしくは非置換のチアゾリジンジオニル、置換もしくは非置換のマレイミド、置換もしくは非置換のオキソピロリドニルまたは置換もしくは非置換のオキサゾリジンジオニルである化合物は、化合物(J)を縮合剤の存在下、置換もしくは非置換のサクシンイミド、置換もしくは非置換のフタルイミド、置換もしくは非置換のグルタルイミド、置換もしくは非置換のヒダントイン、置換もしくは非置換のチアゾリジンジオン、置換もしくは非置換のマレイミド、置

換もしくは非置換のオキソピロリドンまたは置換もしくは非置換のオキサゾリジンジオンと反応させることにより得ることができる。

反応溶媒としてはトルエン、THF、ジクロロメタン等が、単独もしくは混合して用いられる。縮合剤としては、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等の3価のリン化合物及びアゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) 、1,1-(アゾジカルボニル)ジピペリジン等のアゾ化合物が混合して用いられる。

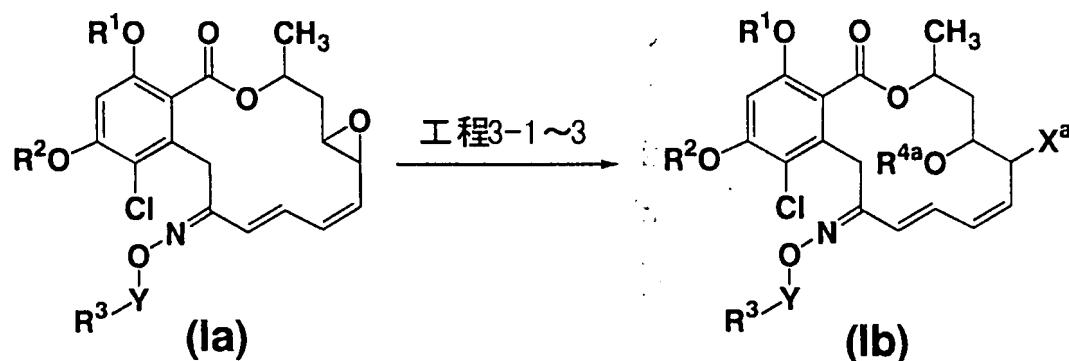
化合物 (III) および縮合剤は、化合物 (H) に対してそれぞれ 1 当量以上、好ましくは 1~5 当量用いられる。

置換もしくは非置換のサクシンイミド、置換もしくは非置換のタルイミド、置換もしくは非置換のグルタルイミド、置換もしくは非置換のヒダントイン、置換もしくは非置換のチアソリジンジオン、置換もしくは非置換のマレイミド、置換もしくは非置換のオキソピロリドンまたは置換もしくは非置換のオキサソリジンジオン及び縮合剤は、化合物（J）に対してそれぞれ 1 当量以上、好ましくは 1~5 当量用いられる。

反応は、通常 $-20\sim80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim30\text{ }^{\circ}\text{C}$ で行われ、5分～48時間で終了する。

製造法 3

前記の化合物 (I a) のエポキシドをハロヒドリン等に開環することによって化合物 (I b) を得ることができる。



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び Y は前記と同義であり、 X^a はハロゲン原子であり、 R^{4a} は水素、ホルミル、または $S-O-Z$ （式中、 Z は前記と同義である）である]

工程 3-1

化合物 (I b) のうち、R^{4a}が水素である化合物は、化合物 (I a) を塩酸、臭化水素酸等の酸と、または四塩化チタン等のルイス酸と反応させることにより得ることができる。

溶媒としてはジオキサン、THF、エーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、DMF、アセトニトリル、メタノール、酢酸エチル等が、単独もしくは混合して用いられる。酸またはルイス酸は、化合物 (I a) に対して 1 当量以上、好ましくは 1~10 当量用いられる。反応は、通常 -20~40 °C、好ましくは 0~40°C で行われ、10 分~48 時間で終了する。

工程 3-2

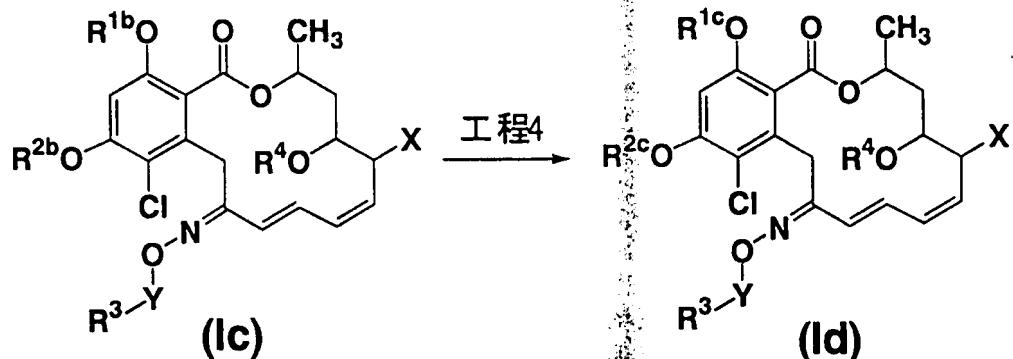
化合物 (I b) のうち、R^{4a}がホルミルである化合物は、化合物 (I a) を DMF 中、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン等のオキシハロゲン化リンと反応させることにより得ることができる。オキシハロゲン化リンは、化合物 (I a) に対して 1 当量以上、好ましくは 2~5 当量用いられる。反応は、通常 -10~40 °C、好ましくは 0~40 °C で行われ、1~48 時間で終了する。

工程 3-3

化合物 (I b) のうち、R^{4a}がSO-Z (式中、Zは前記と同義である) である二量体化合物は、化合物 (I a) を塩化チオニル、臭化チオニル等のハロゲン化チオニルと反応させることにより得ることができる。溶媒としては DMF、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセトニトリル等が、単独もしくは混合して用いられる。ハロゲン化チオニルは、化合物 (I a) に対して 1 当量以上、好ましくは 2~10 当量用いられる。反応は、通常 -10~40°C、好ましくは 0~40 °C で行われ、1~48 時間で終了する。

製造法 4

化合物 (I) のうちR¹及びR²の少なくとも一つがトリアルキルシリル、トリアリールシリル、モノアルキルジアリールシリルまたはジアルキルモノアリールシリルで置換された化合物 (I c) を脱シリル化することによって化合物 (I d) を得ることができる。



(式中、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、Y及びXは前記と同義であり、 R^{1c} 及び R^{2c} は前記の R^{1b} 及び R^{2b} におけるトリアルキルシリル、トリアリールシリル、モノアルキルジアリールシリルまたはジアルキルモノアリールシリルの少なくとも一つが水素で置換されたものである)

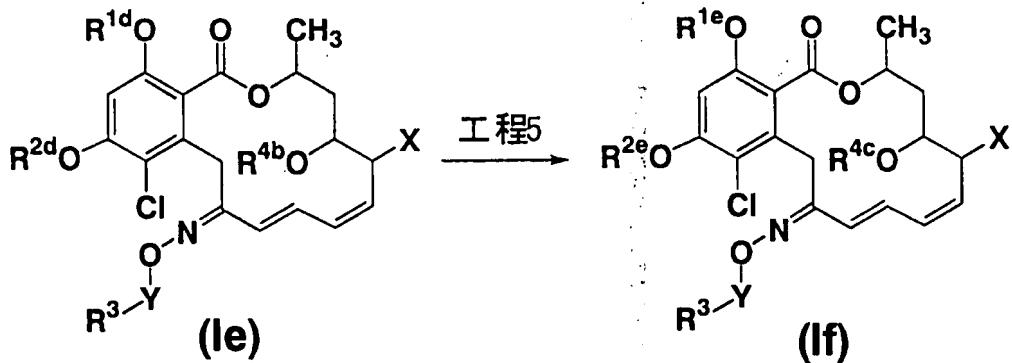
工程 4

化合物 (I d) は、化合物 (I c) を脱シリル化剤と反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、THF、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン、水、メタノール等が、単独もしくは混合して用いられる。脱シリル化剤としては、テトラブチルアンモニウムフロリド (TBAF)、フッ化ナトリウム、フッ化水素酸等が用いられる。酢酸、塩酸等の酸を添加することによって pHを上昇させて行ってもよい。脱シリル化剤は化合物 (Ic) に対して 0.1 当量以上、好ましくは 1~10 当量用いられる。反応は、通常 -20~50 °Cで行われ、5 分~24 時間で終了する。

製造法 5

化合物 (I) のうち R^1 、 R^2 及び R^4 の少なくとも一つがアルカノイル、アルケノイル、アルカジエノイルまたはアルカトリエノイルである化合物 (I f) は次の化合物 (I e) をアシル化することによって得ることができる。



(式中、R³、Y及びXは前記と同義であり、R^{1d}、R^{2d}及びR^{4b}は前記のR¹、R²及びR⁴と同義であるが、これらのうち少なくとも一つは水素であり、R^{1e}、R^{2e}及びR^{4c}は前記のR^{1d}、R^{2d}及びR^{4b}における水素の少なくとも一つがアルカノイル、アルケノイル、アルカジエノイルまたはアルカトリエノイルで置換されたものである)

工程 5

化合物(I f)は、化合物(I e)を1当量以上、好ましくは1~100当量の酸ハロゲン化物、酸無水物または目的のアルカノイル、アルケノイル、アルカジエノイルまたはアルカトリエノイルを有する混合酸無水物等と塩基存在下に反応させることにより得ることができる。

溶媒としては、DMF、DMSO、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン等が、単独もしくは混合して用いられる。水酸基の保護基の導入、脱離を適宜行うことにより、任意の水酸基を修飾することができるが、複数の水酸基を同時に修飾することも可能である。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン等が、化合物(I e)に対して1当量以上、好ましくは1~200当量用いられる。また、ピリジン等の塩基を溶媒を兼ねて用いることも可能である。さらに、ジメチルアミノピリジン(DMAP)等を化合物(I e)に対して0.1~4当量加え、反応を促進することもできる。反応は、通常-20~50℃で行われ、5分~24時間で終了する。

化合物(I)の製造において、R¹、R²、R³、R⁴、YまたはXの官能基の変換は、上記工程以外にも公知の方法〔例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランسفォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations)、R・

C・ラロック (Larock) 著 (1989 年)] によっても行うことができる。

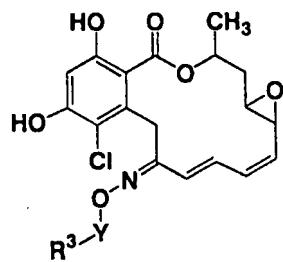
上記製造法における生成物の単離、精製は、通常の有機合成で用いられる方法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、結晶化、各種クロマトグラフィー等を適宜組み合わせて行うことができる。また、中間体においては、精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物 (I) の塩を取得したい場合には、化合物 (I) の塩が得られるときはそのまま精製すればよく、また遊離の形で得られるときは適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加え塩を形成させればよい。

また、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

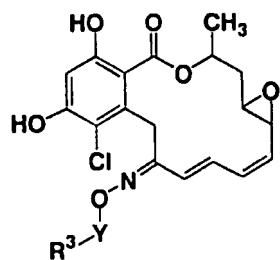
化合物 (I) の具体例を第 1 表 (1) ~ 第 1 表 (3) 及び第 2 表 (1) ~ 第 2 表 (2) に示す。なお、以下に記載の表における Me、Et、'Bu はそれぞれメチル、エチル、tert-ブチルを意味する。

第1表 (1) 化合物 (I) の具体例



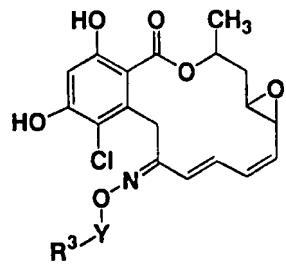
化合物	$\gamma - R^3$	化合物	$\gamma - R^3$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

第1表(2) 化合物(1)の具体例



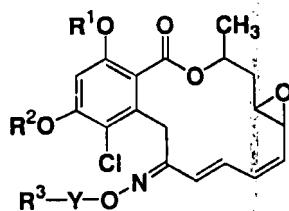
化合物	γ -R ³	化合物	γ -R ³
1 5		2 2	
1 6		2 3	
1 7		2 4	
1 8		2 5	
1 9		2 6	
2 0		2 7	
2 1		2 8	

第1表 (3) 化合物 (1) の具体例



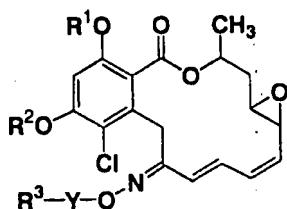
化合物	γ -R ³
29	

第2表(1) 化合物(I)の具体例



化合物	R ¹	R ²	Y-R ³
30	SiMe ₂ tBu	SiMe ₂ tBu	
31	H	H	
32	H	H	
33	SiMe ₂ tBu	SiMe ₂ tBu	
34	H	H	
35	H	H	

第2表(2) 化合物(I)の具体例



化合物	R ¹	R ²	Y-R ³
36	SiMe ₂ ^tBu	SiMe ₂ ^tBu	
37	H	H	

次に、抗腫瘍剤・免疫抑制剤としての化合物(I)の活性について、代表的な化合物を用いて試験例で具体的に説明する。

＜試験例1＞ 細胞内チロシンキナーゼ活性阻害試験

SR-3Y1 細胞は牛胎児血清 (FCS) 10 % を含むダルベッコ変性イーグル培地中 (DMEM) で、各試験濃度のラディシコール誘導体を添加し、37 °C、5 % 炭酸ガス下で 40 時間培養した。細胞を冷却した溶解用緩衝液 [50 mM ヘペス (Hepes) NaOH, pH 7.4, 25 mM 食塩 (NaCl), 1 % ノニデット P-40 (NP40), 0.1 % ドデシルスルホン酸ナトリウム (SDS), 1 mM ジチオスレイトール (Dithiothreitol), 1 mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA), 1 mM フッ化フェニルメチルスルホニル (PMSF), 20 μg/ml ロイペプチド (leupeptin), 1 mM フッ化ナトリウム (NaF), 10 mM β-グリセロリン酸 (β-glycerophosphate), 1 mM オルトバナジン酸ナトリウム (Na₃VO₄)] で 4 °Cにおいて 20 分間溶解した後、15000 G で 10 分間遠心した。得られた上清の蛋白質濃度を測定し、各サンプルあたり同一蛋白質

量になるよう試料を調製した後、ポリビニリデンジフルオライド (PVDF) 膜 (ミリポア社) に同一量スポットし、1 次抗体としてマウスのポリクローナルホスホチロシン抗体 MX-pTYR (協和メディックス社) を、2 次抗体としてアルカリホスファターゼ (Alkaline Phosphatase) を結合させたマウス IgG 抗体 (BIO-RAD 社) を加え、膜上の蛋白質と反応させた。検出は ECF 試薬 (Vistra 社) を用いて行ない、フルオロイメージヤー上 (モレキュラーダイナミックス社) に得られたスポットを密度スキャニングすることにより、チロシンリン酸化された蛋白質量を定量した。ラディシコール誘導体のチロシンリン酸化阻害活性は、薬剤を添加しない場合と比較してチロシンリン酸化している蛋白質の割合が半分になるような誘導体の濃度 (IC₅₀) で示すことができる。

結果を第 3 表に示す。

第3表 細胞内チロシンキナーゼ活性阻害作用

化合物	IC ₅₀ (μM)
3	0.02
8	0.02
14	0.06
17	0.03
25	0.08
27	0.08

第3表によれば、試験化合物は、強い細胞内チロシンキナーゼ活性阻害作用を示し、化合物(I)はチロシンキナーゼの阻害剤として有用である。

＜試験例2＞ ラット正常纖維芽細胞 3Y1-B 細胞株及びその v-src 癌遺伝子トランスフォームド細胞 SR-3Y1 細胞株に対する増殖阻害試験

96穴マイクロプレート(ヌンク社製 #167008)中に1ウェルあたり1000個のラット正常纖維芽細胞 3Y1-B 細胞株またはその v-src 癌遺伝子トランスフォームド細胞 SR-3Y1 細胞株をまきこみ、牛胎児血清(FCS) 10% を含むダルベッコ変性イーグル培地(DMEM)、5% 炭酸ガスインキュベーター内で37°C、24時間前培養を行った。その後、10 mM に調製した各試験化合物の DMSO 溶液を培養用の培地で段階的に希釈し、それぞれ各ウェルに 50 μl ずつ添加した。その後 37°C でさらに 72 時間 5% 炭酸ガスインキュベーター内で培養した。培養が終了する 5 時間前に終濃度が 1 mg/ml となるように、培養培地中に溶解した 3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (シグマ社製)、以後 MTT と略記する] をウェルあたり 50 μl ずつ分注した。培養終了後、DMSO をウェルあたり 150 μl ずつ分注し、プレートミキサーを用いて激しく攪拌して、

MTT-ホルマザンの結晶を完全に溶解した。その後、マイクロプレートリーダー（和光純薬社製）で 550 nm と 630 nm の吸光度の差を測定した。

細胞増殖抑制活性は 50 % 増殖阻止濃度 (IC_{50}) としてマイクロプレートリーダーに付属する測定用ソフト (Soft Max Pro) の計算式を用いて算出した。

結果を第4表に示す。

第4表 ラット正常纖維芽細胞 3Y1-B 細胞株及び
その v-src 癌遺伝子トランスフォームド細胞
SR-3Y1 細胞株に対する増殖阻害活性

化合物	細胞増殖阻害活性 IC_{50} (μM)	
	3Y1-B	SR-3Y1
3	0. 04	0. 012
8	0. 037	0. 018
14	0. 056	0. 009
18	0. 073	0. 014
20	0. 15	0. 023
27	0. 045	0. 019
28	0. 048	0. 008
32	未測定	0. 009
35	未測定	0. 009

第4表によれば、試験化合物は、3Y1-B 細胞と比較し SR-3Y1 細胞でより強い細

胞増殖抑制活性を示し、化合物（I）は抗腫瘍剤として有用である。

＜試験例3＞ ヌードマウス移植ヒト乳癌 MX-1 固形腫瘍に対する抗腫瘍試験

ヌードマウス (BALB/c nu/nu mice : 日本クレア) で継代したヒト乳癌細胞 MX-1 腫瘍塊より良好な増殖を示している部分を選び、2 mm 角のフラグメントを切り出した後、ヌードマウス、雄 7-9 週齢の腹側皮下にトロアカールにて移植した。腫瘍移植後 13 日目に腫瘍サイズを測定し、良好に増殖している腫瘍体積 100-300 mm³ { [(長径) X (短径)²] X 0.5 の計算式より算出} の腫瘍を選抜後、一群 5 匹にマウスを任意に群分けし、7.5 % クレモホール EL (cremophor EL:シグマ社) / 5 % ジメチルアセトアミド (DMA) / 87.5 % 生理食塩水溶液中に濃度 10 mg/ml で溶解した試験化合物を 100 mg/kg の投与量でマウスの静脈内に 1 日 1 回 5 日間連日投与した。

試験化合物の抗腫瘍活性は、試験化合物投与後 7 日目の薬剤非投与の対照群の腫瘍体積 (C) に対する試験化合物投与群の腫瘍体積 (T) の比 (T/C) により表した。

結果を第 5 表に示す。

第 5 表 ヌードマウス移植ヒト乳癌 MX-1 固形腫瘍に対する

抗腫瘍活性

化合物	T/C(%)	測定日 (試験化合物投与後)
14	31	7

第 5 表によれば、試験化合物は、優れた抗腫瘍活性を示し、化合物（I）は抗腫瘍剤として有用である。

＜試験例4＞ 細胞内 Raf-1 蛋白質量の減少作用及び Erk2 リン酸化阻害活性活性化型 K-ras 遺伝子導入ラット腎上皮細胞 KNRK 5.2 細胞は牛胎児血清 (FCS) 10 % を含むダルベッコ変性イーグル培地中 (DMEM) で、各試験濃度のラデ

イシコール誘導体を添加し、37 °C、5 % 炭酸ガス下で 40 時間培養した。細胞を冷却した溶解用緩衝液 [50 mM ヘペス (HEPES) NaOH, pH7.4, 250 mM 食塩 (NaCl), 1 mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA), 1 % ノニデット P- 40 (NP40), 1 mM ジチオスレイトール (DTT), 1 mM フッ化フェニルメチルスルホニル (PMSF), 5 μ g/ml ロイペプチド (leupeptin), 2 mM オルトバナジン酸ナトリウム (Na₃VO₄), 1 mM フッ化ナトリウム (NaF), 10 mM β -グリセロリン酸 (β -glycerophosphate)] で 4 °Cにおいて 30 分間溶解した後、30000 G で 10 分間遠心した。得られた上清の蛋白質濃度を測定し、各レーンあたり同一蛋白質量になるよう試料を調製した後、SDS-PAGE により蛋白質の分離を行なった。分離された蛋白質試料は、ポリビニリデンジフルオライド (PVDF) 膜 (ミリポア社または ATTO 社) に移した後、1 次抗体として、抗リン酸化 MAPK 抗体 (anti-phospho MAPK, New England Biolabs 社)、抗 Erk2 抗体 (anti-Erk2, Upstate Biotechnology 社)、抗 Raf-1 抗体 (anti-Raf-1(C-12), Santa Cruz Biotechnology 社) を加え、膜上の蛋白質と反応させた。その後、2 次抗体として、それぞれの 1 次抗体と反応する西洋ワサビペルオキシダーゼ (Horseradish Peroxidase) 標識 2 次抗体 (抗ウサギ Ig 抗体、または抗マウス Ig 抗体、Amersham 社) を反応させた。検出は ECL 試薬 (Amersham 社) を用いて行ない、X 線フィルム上に得られたバンドを密度スキャニングすることにより、リン酸化された Erk2 蛋白質量、Erk2 総蛋白質量、Raf-1 蛋白質量をそれぞれ定量した。ラディカル誘導体の Erk2 リン酸化阻害活性は、リン酸化されている Erk2 蛋白質の割合 (リン酸化された Erk2 蛋白質量/Erk2 総蛋白質量) を各薬剤濃度のサンプルから得られた結果より算出し、薬剤を添加しない場合と比較してその割合が半分になるような誘導体の濃度 (IC₅₀) で示すことができる。また、Raf-1 蛋白質減少作用に関しては、薬剤処理によって蛋白質量に変化を生じない Erk2 蛋白質量に対する Raf-1 蛋白の割合 (Raf-1 蛋白質量/Erk2 総蛋白質量) を各薬剤濃度のサンプルから得られた結果より算出し、薬剤を添加しない場合と比較してその割合が半分になるような誘導体の濃度 (IC₅₀) で示すことができる。

結果を第 6 表に示す。

第6表 細胞内 Raf-1 蛋白質量の減少作用及び Erk2
リン酸化阻害活性

化合物	Raf-1 蛋白質量 減少作用	Erk2 リン酸化 阻害活性
	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
4	0.22	0.48
18	0.28	0.14
27	0.48	0.16
28	0.03	0.06

第6表によれば、試験化合物は、細胞内 Raf-1 蛋白質量の減少作用及び Erk2 リン酸化阻害作用を示した。

化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として経口的または非経口的に投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、丸薬、散剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤、点滴剤等が挙げられる。

上記剤形の製剤化には、通常知られた方法が適用され、例えば各種の賦形剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤、懸濁化剤、等張化剤、乳化剤、または吸収促進剤等を含有していくてもよい。

医薬組成物に使用される担体としては、例えば水、注射用蒸留水、生理食塩水、グルコース、フラクトース、白糖、マンニット、ラクトース、澱粉、コーン・スター、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシ

プロピルセルロース、アルギン酸、タルク、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、尿素、シリコーン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステル、またはグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられ、これらは製剤の種類に応じて適宜選択される。

上記目的のために用いる化合物（I）の投与量及び投与回数は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重等により異なるが、経口投与もしくは非経口的投与（例えば、注射、点滴、坐剤による直腸投与、皮膚貼付等）により、投与量は通常成人1日当たり 0.01 ~ 20 mg/kg であり、投与回数は1日1回ないし数回である。

発明を実施するための最良の形態

以下に、参考例および実施例により本発明の態様を説明する。

参考例および実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル（NMR）のピーク位置（ δ ）はテトラメチルシランから低磁場側に 100 万分の 1 単位（ppm）で表現する。また、これらは 270 MHz で測定されたものであり、各シグナルの δ 値の後の括弧内に、観測された形状、結合定数、プロトン数を順に示す。ピーク形状は次のように表わす。

s : シングレット、d : ダブレット、t : トリプレット、q : カルテット、m : マルチプレット、br : ブロード。

実施例 1（化合物 1）

化合物 a（参考例 1 参照）のトリフルオロ酢酸塩 0.41 mmol をピリジン 1 ml に溶解し、ラディシコール 60 mg を加え、室温で 45 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=9/1）で精製し、化合物 1 を 74 mg 得た。化合物 1 は $^1\text{H-NMR}$ よりオキシムに基づく異性体の混合物（約 2:1）であった。

FAB-MS m/z : 530 $[\text{M}+\text{H}]^+$

主成分： $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.68

(s, 3H), 3.82 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.24 (m, 2H), 5.29 (m, 1H), 5.61 (dd, $J = 3.0, 10.6$ Hz, 1H), 6.05 (m, 1H), 6.06 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.43 (s, 1H); 6.69 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.25 (dd, $J = 11.2, 16.2$ Hz, 1H).

実施例 2～10

以下、実施例 1 に準じて、ラディシコール及び化合物 b～化合物 j のトリフルオロ酢酸塩または塩酸塩より、それぞれ化合物 2～化合物 10 を得た。

実施例 2 (化合物 2)

異性体比は約 2:1 であった。

FAB-MS m/z : 517 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 1.36 (m, 6H), 1.52 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 2.43 (dd, $J = 3.6, 14.5$ Hz, 1H), 2.90 - 3.10 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.82 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.25 (m, 2H), 5.29 (m, 1H), 5.61 (dd, $J = 3.6, 10.6$ Hz, 1H), 6.16 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 11.2, 16.2$ Hz, 1H).

実施例 3 (化合物 3)

異性体比は約 2:1 であった。

FAB-MS m/z : 528 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 1.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.61 (ddd, $J = 3.6, 9.2, 13.9$ Hz, 1H), 1.70 - 1.80 (m, 4H), 2.42 (dt, $J = 3.5, 14.5$ Hz, 1H), 2.69 - 2.74 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.84 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.93 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.10 - 4.20 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.59 (dd, $J = 3.6, 10.6$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 10.6, 11.9$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 10.9, 15.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.48 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H).

実施例 4 (化合物 4)

異性体比は約 2:1 であった。

FAB-MS m/z : 556 [M+H]⁺

主成分：¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm)：1.56 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.73 (m, 4H), 1.96 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.66 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 8.52 (m, 2H).

実施例5 (化合物5)

異性体比は約 8:1 であった。

FAB-MS m/z: 531 [M+H]⁺

主成分：¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm)：1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.76 (m, 4H), 2.42 (dt, J = 3.6, 14.5 Hz, 1H), 2.91 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.82 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.05 - 4.15 (m, 4H), 5.31 (m, 1H), 5.59 (dd, J = 3.3, 10.2 Hz, 1H), 6.13 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.70 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.24 (dd, J = 11.2, 15.8 Hz, 1H).

実施例6 (化合物6)

異性体比は約 4:1 であった。

FAB-MS m/z: 544 [M+H]⁺

主成分：¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm)：1.51 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 2.42 (dt, J = 3.6, 14.5 Hz, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.82 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.93 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.10 - 4.20 (m, 3H), 5.30 (m, 1H), 5.60 (dd, J = 3.3, 10.6 Hz, 1H), 6.12 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.72 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 11.6, 16.2 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 8.46 (dd, J = 1.3, 4.6 Hz, 2H).

実施例7 (化合物7)

異性体比は約 8:1 であった。

FAB-MS m/z: 556 [M+H]⁺

主成分：¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm)：1.52 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.77 (m, 4H), 2.42 (dt, J = 3.3, 14.2 Hz, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.79 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.92 (d, J = 16.2

Hz, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.58 (dd, $J = 3.6, 10.6$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 10.6, 10.9$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 10.8, 15.8$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 1.7, 4.6$ Hz, 2H), 8.67 (dd, $J = 1.7, 4.6$ Hz, 2H).

実施例8 (化合物8)

異性体比は約 2:1 であった。

FAB-MS m/z : 508 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1.52 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.60 (m, 3H), 1.73 (m, 1H), 2.42 (dt, $J = 3.6, 14.5$ Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 3.00 (dd, $J = 3.3, 5.6$ Hz, 1H), 3.15 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.79 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.15 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.59 (dd, $J = 3.6, 10.6$ Hz, 1H), 6.13 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 11.2, 16.2$ Hz, 1H).

実施例9 (化合物9)

異性体比は約 2:1 であった。

FAB-MS m/z : 551 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.46 (m, 12H), 1.58 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.49 (m, 4H), 4.05 (br, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.73 (br d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 5.53 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.16 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.66 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 11.9, 16.2$ Hz, 1H), 10.99 (br s, 1H).

実施例10 (化合物10)

異性体比は約 1.9:1 であった。

FAB-MS m/z : 585 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.13 (br, 3H), 1.58 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.94 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 4.00 (br, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.70 (br, 1H), 5.15 (m, 2H), 5.49 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 6.11 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 10.2, 15.5$ Hz, 1H), 7.35 (m, 5H), 11.00 (br s,

1H).

実施例 1 1 (化合物 1 1)

化合物 k 1.00 g をピリジン 3 ml に溶解し、濃塩酸 0.5 ml 及びラディシコール 0.55 g を加え、室温で 45 時間攪拌した。反応液を実施例 1 に準じて後処理し、化合物 1 1 を 0.71 g 得た。異性体比は約 1.5:1 であった。

FAB-MS m/z : 525 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.96 (ddd, J = 3.6, 8.8, 14.9 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.97 (dt, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.60 – 3.70 (m, 6H), 3.79 (m, 2H), 3.98 (br, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.70 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.63 (dd, J = 2.6, 10.2 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 10.2, 10.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.72 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 11.6, 15.5 Hz, 1H).

実施例 1 2 (化合物 1 2)

実施例 1 に準じて、ラディシコール及び化合物 m の塩酸塩より、化合物 1 2 を得た。異性体比は約 1.7:1 であった。

FAB-MS m/z : 557 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.87 – 2.03 (m, 3H), 2.33 (ddd, J = 3.3, 6.9, 15.2 Hz, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.96 (ddd, J = 2.3, 3.0, 5.6 Hz, 1H), 3.22 (br, 1H), 3.50 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.73 (m, 2H), 4.05 (br, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.70 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.63 (dd, J = 2.6, 10.6 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 10.6, 11.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.73 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.01 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 11.9, 16.2 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 1.7, 7.6, 7.6 Hz, 1H).

実施例 1 3 (化合物 1 3)

実施例 1 1 に準じて、ラディシコール及び化合物 n より、化合物 1 3 を得た。異性体比は約 2:1 であった。

FAB-MS m/z : 496 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.51 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.58 (ddd, J = 4.4, 8.9, 13.8 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 3.3, 3.6, 14.2 Hz, 1H), 3.01 (m,

1H), 3.33 (m, 1H), 3.92 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.77 (dd, $J = 3.3, 10.6$ Hz, 1H), 6.22 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 6.31 (dt, $J = 6.2, 15.8$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.10 - 7.40 (m, 6H).

実施例 1 4 (化合物 1 4)

実施例 1 1 に準じて、ラディシコール及び化合物○より、化合物 1 4 を得た。異性体比は約 2:1 であった。

FAB-MS m/z : 473 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1.52 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 2.41 (dt, $J = 3.3, 14.2$ Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.80 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.29 (m, 1H), 5.57 (dd, $J = 3.6, 10.6$ Hz, 1H), 5.96 (dd, $J = 2.6, 6.3$ Hz, 1H), 6.10 - 6.21 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.66 (dd, $J = 2.0, 4.3$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 11.9, 16.8$ Hz, 1H).

実施例 1 5 ~ 2 2

以下、実施例 1 に準じて、ラディシコール及び化合物 p ~ 化合物 w の塩酸塩より、それぞれ化合物 1 5 ~ 化合物 2 2 を得た。

実施例 1 5 (化合物 1 5)

異性体比は約 2:1 であった。

FAB-MS m/z : 474 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.19 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.74 (br d, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.50 (m, 1H), 5.64 (dd, $J = 2.6, 10.2$ Hz, 1H), 6.12 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 11.6, 16.0$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 10.80 (br, 1H).

実施例 1 6 (化合物 1 6)

異性体比は約 1.7:1 であった。

FAB-MS m/z : 460 $[M+H]^+$

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.59 (m, 1H),

2.41 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.82 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.58 (dd, $J = 3.6, 10.6$ Hz, 1H), 6.13 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.22 (dd, $J = 10.9, 16.2$ Hz, 1H), 7.68 (m, 1H).

実施例 17 (化合物 17)

異性体比は約 2:1 であった。

FAB-MS m/z : 474 [M+H]⁺

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.11 (m, 1H), 5.24 (m, 2H), 5.41 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.07 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.11 (m, 1H).

実施例 18 (化合物 18)

異性体比は約 1.8:1 であった。

FAB-MS m/z : 461 [M+H]⁺

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.25 (m, 2H), 5.49 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 10.90 (br, 1H).

実施例 19 (化合物 19)

異性体比は約 1.5:1 であった。

FAB-MS m/z : 489 [M+H]⁺

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.19 (br s, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.66 (dd, $J = 1.3, 9.6$ Hz, 1H), 6.10 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 10.6, 16.2$ Hz, 1H), 11.00 (br, 1H).

実施例 20 (化合物 20)

異性体比は約 3:1 であった。

FAB-MS m/z : 505 [M+H]⁺

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.58 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.20 (m, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.74 (br d, 1H), 5.51 (m, 1H), 6.68 (dd, $J = 2.0, 9.9$ Hz, 1H), 6.15 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 9.6, 16.4$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 11.00 (br, 1H).

実施例 2 1 (化合物 2 1)

異性体比は約 3:1 であった。

FAB-MS m/z : 554 [M+H]⁺

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.51 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 6.17 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 8.28 (dt, $J = 1.8, 7.9$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J = 1.8, 5.0$ Hz, 1H), 9.17 (dd, $J = 1.0, 1.3$ Hz, 1H).

実施例 2 2 (化合物 2 2)

異性体比は約 1.7:1 であった。

FAB-MS m/z : 462 [M+H]⁺

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 5.33 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 11.04 (br s, 1H).

実施例 2 3 (化合物 2 3)

実施例 1 1 に準じて、ラディシコール及び化合物 x より、化合物 2 3 を得た。異性体比は約 1.6:1 であった。

FAB-MS m/z : 476 [M+H]⁺

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.59 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.66

(m, 1H), 5.50 (m, 3H), 5.67 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.61 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.1, 16.3 Hz, 1H), 10.97 (br, 1H).

実施例 2 4～2 6

以下、実施例 1 に準じて、ラディシコール及び化合物 y～化合物 a a の塩酸塩より、化合物 2 4～化合物 2 6 を得た。

実施例 2 4 (化合物 2 4)

異性体比は約 2.5:1 であった。

FAB-MS m/z: 476 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.19 (br s, 1H), 4.00 (br d, 1H), 4.38 (s, 3H), 4.69 (br d, 1H), 5.42 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 5.66 (dd, J = 2.6, 10.2 Hz, 1H), 6.12 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.70 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 10.9, 15.8 Hz, 1H), 11.00 (br, 1H).

実施例 2 5 (化合物 2 5)

異性体比は約 1.7:1 であった。

FAB-MS m/z: 472 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.57 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.98 (ddd, J = 4.1, 8.7, 15.5 Hz, 1H), 2.34 (ddd, J = 3.2, 6.7, 15.5 Hz, 1H), 2.99 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.20 (br, 1H), 3.97 (br, 1H), 4.76 (br, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.53～5.61 (m, 1H), 5.69 (br d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 9.6, 11.6 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.77 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.02 (br, 1H), 7.22 (dd, J = 11.2, 15.5 Hz, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.02 (br, 1H).

実施例 2 6 (化合物 2 6)

異性体比は約 2.5:1 であった。

FAB-MS m/z: 518 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.97 (ddd, J = 4.1, 8.7, 14.9 Hz, 1H), 2.31 (br d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.95 (br d, J = 8.6

Hz, 1H), 3.18 (br, 1H), 3.93 (br, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.63 (br, 1H), 5.07 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.61 (br d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 9.9, 10.6 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.65 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 11.5, 15.8 Hz, 1H), 11.00 (br, 1H), 8.12 (s, 1H).

実施例 27 (化合物 27)

実施例 11 に準じて、ラディシコール及び化合物 b b より、化合物 27 を得た。異性体比は約 2:1 であった。

FAB-MS m/z: 493 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 1.52 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 3.3, 14.5 Hz, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.83 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.20 - 4.40 (m, 4H), 5.30 (m, 1H), 5.60 (dd, J = 3.3, 10.6 Hz, 1H), 6.15 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.72 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 11.2, 15.8 Hz, 1H).

実施例 28 (化合物 28)

ラディシコール 0.51 g、化合物 c c のトリフルオロ酢酸塩 2.00 g 及び N,N-ジエチルアニリン 4.30 ml を酢酸エチル 10 ml に溶解し、室温で 23 時間攪拌した。反応液を実施例 1 に準じて後処理し、化合物 28 を 0.34 g 得た。異性体比は約 1.4:1 であった。

FAB-MS m/z: 505 [M+H]⁺

主成分: ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.57 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.06 (br, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.71 (br d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.65 (dd, J = 2.6, 12.5 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 11.9, 12.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.63 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 11.9, 16.5 Hz, 1H).

実施例 29 (化合物 29)

実施例 28 に準じて、ラディシコール及び化合物 d d のトリフルオロ酢酸塩より、化合物 29 を得た。異性体比は約 1.7:1 であった。

FAB-MS m/z : 519 [M+H]⁺

主成分: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.70 (m, 6H), 1.96 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.21 (br, 1H), 3.46 (br, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.00 (br, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.67 (br d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.10 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 11.5, 15.8$ Hz, 1H).

実施例 30 (化合物 30)

参考例 30 で得られる化合物 K 2.94 g 及びトリフェニルホスフィン 3.55 g を THF 60 ml に溶解し、氷冷下、DEAD 6.12 ml 次いでコハク酸イミド 1.34 g を加え、室温で 18 時間攪拌した。減圧下反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/n-ヘキサン=4/1)で精製し、化合物 30 を 4.90 g 得た。

FAB-MS m/z : 733 [M+H]⁺.

実施例 31 (化合物 31 及び化合物 32)

化合物 30 4.90 g を THF 60 ml に溶解し、氷冷下、酢酸で pH 約 6 に調整した TBAF 20.0 ml (1 M の THF 溶液) を加え、同温度で 5 分間攪拌した。減圧下反応液を濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を 0.5 M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/1)で精製し、化合物 31 及び化合物 32 の混合物を 1.46 g 得た。

化合物 31 及び化合物 32 の混合物 1.48 g を高速液体クロマトグラフィー (カラム: YMC-Pack ODS AM, SH-365-10AM, 500 x 30 mm I.D.、溶出液: 50 mM リン酸緩衝液 (pH 7.3)/アセトニトリル=73/27、流速: 40 ml/分、検出: UV 276 nm) で分離後、各溶出液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。残渣をエタノール及び水の混合溶媒より粉末化し、化合物 31 (高極性) を 167 mg、化合物 32 (低極性) を 347 mg 得た。

化合物 31

FAB-MS m/z : 505 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.59 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.99 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.65 (s, 4H), 3.00 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.65 (dd, J = 3.3, 9.9 Hz, 1H), 6.13 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 11.2, 16.4 Hz, 1H), 10.84 (m, 1H).

化合物 3 2

FAB-MS m/z: 505 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.59 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.83 (m, 1H), 2.33 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.70 (s, 4H), 2.92 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.23 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.53 (m, 1H), 5.59 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.10 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 11.2, 16.2 Hz, 1H), 11.02 (s, 1H).

実施例 3 2 (化合物 3 3)

実施例 3 0 に準じて、化合物 K、トリフェニルホスフィン、DEAD 及び 2,4-チアゾリジンジオンより、化合物 3 3 を得た。

FAB-MS m/z: 751 [M+H]⁺.

実施例 3 3 (化合物 3 4 及び化合物 3 5)

実施例 3 1 に準じて、化合物 3 3 を TBAF で処理後、高速液体クロマトグラフィーで分離し、化合物 3 4 (高極性) 及び化合物 3 5 (低極性) を得た。

化合物 3 4

FAB-MS m/z: 523 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.59 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.19 (br s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.14 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 11.04 (m, 1H).

化合物 3 5

FAB-MS m/z: 523 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.59 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.94 (m, 1H), 2.32 (m,

1H), 2.94 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 4.30 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.44 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.53 (m, 1H), 5.59 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.11 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.2, 16.0$ Hz, 1H), 11.04 (s, 1H).

実施例 3 4 (化合物 3 6)

実施例 3 0 に準じて、化合物 K、トリフェニルホスフィン、DEAD 及び 1-メチルヒダントインより、化合物 3 6 を得た。

FAB-MS m/z : 748 $[M+H]^+$.

実施例 3 5 (化合物 3 7)

実施例 3 1 に準じて、化合物 3 6 を TBAF で処理し、化合物 3 7 を得た。

FAB-MS m/z : 520 $[M+H]^+$.

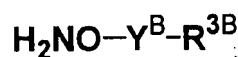
第 7 表 (1) 及び第 7 表 (2) に参考例 1 ~ 2 9 で得られる化合物 $H_2NO - Y^B - R^{3B}$ (式中、 Y^B 及び R^{3B} はそれぞれ前記の Y 及び R^3 と同義である) の構造を示す。

第7表(1) 参考例



化合物	$\text{Y}^{\text{B}}-\text{R}^{\text{3B}}$	化合物	$\text{Y}^{\text{B}}-\text{R}^{\text{3B}}$
a		i	
b		j	
c		k	
d		m	
e		n	
f		o	
g		p	
h		q	

第7表(2) 参考例



化合物	$\text{Y}^{\text{B}}-\text{R}^{\text{3B}}$	化合物	$\text{Y}^{\text{B}}-\text{R}^{\text{3B}}$
r		y	
s		z	
t		a a	
u		b b	
v		c c	
w		d d	
x			

参考例 1 {3-[(1-メチル-2-ピロリル)メチルアミノ]プロポキシ}アミン (化合物 a)

工程 1-1

N-ヒドロキシカルバミン酸 *tert*-ブチル 1.50 g を DMF 15 ml に溶解し、炭酸カリウム 2.08 g 及び N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド 3.03 g を加え、80 °C で 3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、N-[3-(フタルイミド)プロポキシ]カルバミン酸 *tert*-ブチルを 2.00 g 得た。

FAB-MS *m/z*: 321 [M+H]⁺.

工程 1-2

N-[3-(フタルイミド)プロポキシ]カルバミン酸 *tert*-ブチル 2.00 g をエタノール 15 ml に溶解し、ヒドラジン・1 水和物 0.20 ml を加え、80 °C で 3 時間攪拌した。反応液を冷却後、生じた沈殿をろ別し、減圧下溶媒を除去した。残渣に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム及びメタノールの混合溶媒 (9/1) で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を除去し、N-(3-アミノプロポキシ)カルバミン酸 *tert*-ブチルを 0.49 g 得た。

FAB-MS *m/z*: 191 [M+H]⁺.

工程 1-3

N-(3-アミノプロポキシ)カルバミン酸 *tert*-ブチル 120 mg を 1,2-ジクロロエタン 2 ml に溶解し、1-メチル-2-ピロールカルボキシアルデヒド 0.075 ml、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 155 mg 及び酢酸 0.04 ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=7/1) で精製し、N-{3-[(1-メチル-2-ピロリル)メチルアミノ]プロポキシ}カルバミン酸 *tert*-ブチルを 117 mg 得た。

FAB-MS m/z : 284 $[M+H]^+$.

工程 1-4

N-(3-[(1-メチル-2-ピロリル)メチルアミノ]プロポキシ)カルバミン酸 *tert*-ブチル 117 mg をジクロロメタン 0.5 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.5 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、化合物 a のトリフルオロ酢酸塩を得た。

参考例 2 [3-(シクロヘキシルアミノ)プロポキシ]アミン (化合物 b)

参考例 1 の工程 1-3 に準じて、参考例 1 の工程 1-2 で得られた *N*-(3-アミノプロポキシ)カルバミン酸 *tert*-ブチル及びシクロヘキサノンより、*N*-[3-(シクロヘキシルアミノ)プロポキシ]カルバミン酸 *tert*-ブチルを得た後に、参考例 1 の工程 1-4 に準じて化合物 b のトリフルオロ酢酸塩を得た。

参考例 3 {4-[(4-ピリジルメチル)アミノ]ブチロキシ}アミン (化合物 c)

参考例 1 の工程 1-1 に準じて、*N*-ヒドロキシカルバミン酸 *tert*-ブチル及び *N*-(4-ブロモブチル)フタルイミドより、*N*-[4-(フタルイミド)ブチロキシ]カルバミン酸 *tert*-ブチルを得た後に、参考例 1 の工程 1-2 に準じて *N*-(4-アミノブチロキシ)カルバミン酸 *tert*-ブチルを得た。

次いで参考例 1 の工程 1-3 に準じて、*N*-(4-アミノブチロキシ)カルバミン酸 *tert*-ブチル及び 4-ピリジンカルボキシアルデヒドより、*N*-{4-[(4-ピリジルメチル)アミノ]ブチロキシ}カルバミン酸 *tert*-ブチルを得た後に、参考例 1 の工程 1-4 に準じて化合物 c のトリフルオロ酢酸塩を得た。

参考例 4 {4-[*N*-メチル-*N*-(4-ピリジルメチル)アミノ]ブチロキシ}アミン (化合物 d)

参考例 1 の工程 1-3 に準じて、参考例 3 で得られた *N*-{4-[(4-ピリジル)メチルアミノ]ブチロキシ}カルバミン酸 *tert*-ブチル及びホルマリン水溶液より *N*-{4-[*N*-メチル-*N*-(4-ピリジルメチル)アミノ]ブチロキシ}カルバミン酸 *tert*-ブチルを得た後に、参考例 1 の工程 1-4 に準じて化合物 d のトリフルオロ酢酸塩を得た。

参考例 5 {4-[(2-イミダゾリルメチル)アミノ]ブチロキシ}アミン (化合物 e)

参考例 1 の工程 1-3 に準じて、参考例 3 で得られた *N*-(4-アミノブチロキシ)カルバミン酸 *tert*-ブチル及び 2-イミダゾールカルボキシアルデヒドより、*N*-[4-

(2-イミダゾリルメチルアミノ)ブチロキシ]カルバミン酸 *tert*-ブチルを得た後に、参考例 1 の工程 1 – 4 に準じて化合物 e のトリフルオロ酢酸塩を得た。

参考例 6 (2-ヒドロキシ-3-[(4-ピリジルメチル)アミノ]プロポキシ)アミン (化合物 f)

工程 6 – 1

参考例 1 の工程 1 – 1 に準じて、N-ヒドロキシカルバミン酸 *tert*-ブチル、水素化ナトリウム及び臭化アリルより得られる N-(アリロキシ)カルバミン酸 *tert*-ブチル 659 mg をジクロロメタン 10 ml に溶解し、m-クロロ過安息香酸 886 mg を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液をろ過後、ろ液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製し、N-(2, 3-エポキシプロポキシ)カルバミン酸 *tert*-ブチルを 447 mg 得た。

FAB-MS *m/z*: 190 [M+H]⁺.

工程 6 – 2

N-(2, 3-エポキシプロポキシ)カルバミン酸 *tert*-ブチル 245 mg をメタノール 1 ml に溶解し、4-(アミノメチル)ピリジン 0.13 ml を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を除去し、N-(2-ヒドロキシ-3-[(4-ピリジルメチル)アミノ]プロポキシ)カルバミン酸 *tert*-ブチルを 178 mg 得た。

FAB-MS *m/z*: 298 [M+H]⁺.

工程 6 – 3

参考例 1 の工程 1 – 4 に準じて、N-(2-ヒドロキシ-3-[(4-ピリジル)メチルアミノ]プロポキシ)カルバミン酸 *tert*-ブチルより、化合物 f のトリフルオロ酢酸塩を得た。

参考例 7 [4-(イソニコチノイルアミノ)ブチロキシ]アミン (化合物 g)

工程 7 – 1

参考例 3 で得られた N-(4-アミノブチロキシ)カルバミン酸 *tert*-ブチル 200 mg

をジクロロメタン 2 ml に溶解し、氷冷下、塩化イソニコチノイル塩酸塩 174 mg 及びトリエチルアミン 0.27 ml を加え、室温で 2 時間攪拌後、さらに加熱還流下 1 時間攪拌した。反応液を冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製し、N-[4-(イソニコチノイルアミノ)ブチロキシ]カルバミン酸 tert-ブチルを得た。

FAB-MS m/z : 310 [M+H]⁺.

工程 7-2

参考例 1 の工程 1-4 に準じて、N-[4-(イソニコチノイルアミノ)ブチロキシ]カルバミン酸 tert-ブチルより、化合物 g のトリフルオロ酢酸塩を得た。

参考例 8 [4-(メチルウレイド)ブチロキシ]アミン (化合物 h)

工程 8-1

参考例 3 で得られた N-(4-アミノブチロキシ)カルバミン酸 tert-ブチル 130 mg をジクロロメタン 1 ml に溶解し、氷冷下、イソシアン酸メチル 0.037 ml を加え、同温度で 30 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製し、N-[4-(メチルウレイド)ブチロキシ]カルバミン酸 tert-ブチルを 120 mg 得た。

FAB-MS m/z : 262 [M+H]⁺.

工程 8-2

参考例 1 の工程 1-4 に準じて、N-[4-(メチルウレイド)ブチロキシ]カルバミン酸 tert-ブチルより、化合物 h のトリフルオロ酢酸塩を得た。

参考例 9 [2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-エチルアミノ)エトキシ]アミン (化合物 i)

工程 9-1

2-(エチルアミノ)エタノール 2 ml を THF 50 ml に溶解し、N-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)フタルイミド 5.00 g を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を

ろ過し、減圧下溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸 *tert*-ブチルを 3.50 g 得た。

FAB-MS *m/z*: 190 [M+H]⁺.

工程 9-2

N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸 *tert*-ブチル 3.50 g、N-ヒドロキシフタルイミド 2.90 g 及びトリフェニルホスフィン 4.70 g を THF 50 ml に溶解し、氷冷下、THF 10 ml に溶解した DEAD 2.80 ml を徐々に加えた。同温度で 1 時間攪拌後、さらに室温で 30 分間攪拌した。減圧下反応液を濃縮し、*n*-ヘキサンを加えた。生じた沈殿をろ別し、減圧下溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=97/3)で精製し、N-エチル-N-[2-(フタルイミドキシ)エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチルを 3.50 g 得た。

FAB-MS *m/z*: 335 [M+H]⁺.

工程 9-3

N-エチル-N-[2-(フタルイミドキシ)エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル 3.50 g をクロロホルム 30 ml に溶解し、ヒドラジン・1 水和物 0.60 ml を加え、室温で 15 分間攪拌した。生じた沈殿をろ別し、ろ液に 4 規定塩化水素/酢酸エチル溶液 3.00 ml を加えた。減圧下溶媒を除去し、化合物 i の塩酸塩 2.60 g を得た。

FAB-MS *m/z*: 205 [M+H]⁺.

参考例 10 [2-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-エチルアミノ)エトキシ]アミン (化合物 j)

工程 10-1

2-(エチルアミノ)エタノール 1.25 ml を THF 20 ml に溶解し、N-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)コハク酸イミド 3.00 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 100 ml を加え、水、0.5 規定塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を除去し、N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸ベンジルを 2.70 g 得た。

FAB-MS *m/z*: 224 [M+H]⁺.

工程 10-2

参考例 9 の工程 9-2 に準じて、N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸ベンジル、N-ヒドロキシフタルイミド、トリフェニルホスフィンおよびDEAD より、N-エチル-N-[2-(フタルイミドキシ)エチル]カルバミン酸ベンジルを得た後に、参考例 9 の工程 9-3 に準じて化合物 j の塩酸塩を得た。

FAB-MS m/z : 239 $[M+H]^+$.

参考例 1 1 {2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシアミン (化合物 k)

参考例 9 の工程 9-2 に準じて、トリエチレングリコールモノメチルエーテル、N-ヒドロキシフタルイミド、トリフェニルホスフィン及びDEAD より、N-{2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}フタルイミドを得た。

得られた N-{2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}フタルイミド 1.80g をエタノール 5 ml に溶解し、ヒドラジン・1 水和物 0.30 ml を加え、80 °C で 2 時間攪拌した。生じた沈殿をろ別し、減圧下溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製し、化合物 k を 1.05 g 得た。

EI-MS m/z : 179 $[M+H]^+$.

参考例 1 2 {2-[3-(6-メチル-2-ピリジル)プロポキシ]エトキシアミン (化合物 m)

参考例 9 の工程 9-2 に準じて、2-[3-(6-メチル-2-ピリジル)プロポキシ]エタノール、N-ヒドロキシフタルイミド、トリフェニルホスフィン及びDEAD より N-{2-[3-(6-メチル-2-ピリジル)プロポキシ]エトキシ}フタルイミドを得た後に、参考例 9 の工程 9-3 に準じて化合物 m の塩酸塩を得た。

参考例 1 3 (シンナミルオキシ)アミン (化合物 n)

参考例 9 の工程 9-2 に準じて、ケイ皮アルコール、N-ヒドロキシフタルイミド、トリフェニルホスフィン及びDEAD より N-(シンナミルオキシ)フタルイミドを得た後に、参考例 1 1 に準じて化合物 n を得た。

参考例 1 4 [(1-メチル-2-ピロリル)メトキシ]アミン (化合物 o)

工程 1 4-1

1-メチル-2-ピロールカルボキシアルデヒド 0.50 ml をメタノール 10 ml に溶解

し、水素化ホウ素ナトリウム 176 mg を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製し、2-ヒドロキシメチル-1-メチルピロールを 503 mg 得た。

EI-MS m/z : 111 [M+H]⁺.

工程 14-2

参考例 9 の工程 9-2 に準じて、2-ヒドロキシメチル-1-メチルピロール、N-ヒドロキシフルイミド、トリフェニルホスフィン及び DEAD より N-[(1-メチル-2-ピロリル)メトキシ]フルイミドを得た後に、参考例 1-1 に準じて、化合物 o を得た。

EI-MS m/z : 126 [M+H]⁺.

参考例 15 [(1-メチル-4-ピラゾリル)メトキシ]アミン (化合物 p)

工程 15-1

4-ピラゾールカルボン酸 518 mg を DMF 10 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.28 g 及びヨウ化メチル 0.64 ml を加え、60 °C で 7 時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を除去し、1-メチル-4-ピラゾールカルボン酸メチルを 599 mg 得た。

FAB-MS m/z : 140 [M+H]⁺.

工程 15-2

1-メチル-4-ピラゾールカルボン酸メチル 598 mg を THF 15 ml に溶解し、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム 326 mg を徐々に加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を氷冷後、飽和硫酸ナトリウム水溶液 0.93 ml を加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応液をラジオライトでろ過後、減圧下溶媒を除去した。残渣についてトルエン共沸を 2 回繰り返し、4-ヒドロキシメチル-1-メチルピラゾールを 401 mg 得た。

FAB-MS m/z : 113 [M+H]⁺.

工程 15-3

参考例 9 の工程 9-2 に準じて、4-ヒドロキシメチル-1-メチルピラゾール、N-

ヒドロキシフタルイミド、トリフェニルホスフィン及びDEADより、4-[(フタルイミドキシ)メチル]-1-メチルピラゾールを得た。

工程 15-4

4-[(フタルイミドキシ)メチル]-1-メチルピラゾール 250 mg をジクロロメタン 10 ml に溶解し、ヒドラジン・1 水和物 0.052 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。生じた沈殿をろ別し、減圧下溶媒を除去した。残渣に酢酸エチル 10 ml を加え、不溶物をろ別後、ろ液に 4 規定塩化水素/酢酸エチル溶液 0.53 ml を加え、室温で 30 分間攪拌した。生じた沈殿をろ取し、化合物 p の塩酸塩を 111 mg 得た。

FAB-MS m/z : 128 $[M+H]^+$.

参考例 16 [(4-イミダゾリル)メトキシ]アミン (化合物 q)

工程 16-1

4-イミダゾールメタノール塩酸塩 964 mg を塩化チオニル 2.50 ml に徐々に加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、50 分間攪拌し、生じた沈殿をろ取し、4-(クロロメチル)イミダゾール塩酸塩を 1.06 g 得た。

FAB-MS m/z : 117 $[M+H]^+$.

工程 16-2

参考例 1 の工程 1-1 に準じて、4-(クロロメチル)イミダゾール塩酸塩、N-ヒドロキシフタルイミド及び1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセンより、4-[(フタルイミドキシ)メチル]イミダゾールを得た。

FAB-MS m/z : 244 $[M+H]^+$.

工程 16-3

参考例 15 の工程 15-4 に準じて、4-[(フタルイミドキシ)メチル]イミダゾールより、化合物 q の塩酸塩を得た。

FAB-MS m/z : 144 $[M+H]^+$.

参考例 17 [(1-メチル-2-イミダゾリル)メトキシ]アミン (化合物 r)

工程 17-1

参考例 15 の工程 15-1 に準じて、2-イミダゾールカルボキシアルデヒド、炭酸カリウム及びヨウ化メチルより、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒドを得た。

FAB-MS m/z : 111 $[M+H]^+$.

工程 17-2

参考例 14 の工程 14-1 に準じて、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒドより 2-ヒドロキシメチル-1-メチルイミダゾールを得た。

参考例 9 の工程 9-2 に準じて、2-ヒドロキシメチル-1-メチルイミダゾール、N-ヒドロキシフタルイミド、トリフェニルホスフィン及び DEAD より N-[(1-メチル-2-イミダゾリル)メトキシ]フタルイミドを得た後に、参考例 15 の工程 15-4 に準じて、化合物 r の塩酸塩を得た。

FAB-MS m/z : 127 $[M+H]^+$.

参考例 18 [(2-オキサゾリル)メトキシ]アミン (化合物 s)

工程 18-1

トリアゾール 3.70 g をトルエン 10 ml に溶解し、氷冷下、塩化クロロアセチル 2.13 ml を加え、室温で 13 時間攪拌した。生じた沈殿をろ別し、減圧下溶媒を除去した。残渣にスルホラン 20 ml を加え、150 °C で 2.5 時間攪拌した。反応液を冷却後、冷却管より昇華生成物をアセトンで溶出させ、減圧下溶媒を除去し、2-(クロロメチル)オキサゾールを 0.59 g 得た。

工程 18-2

参考例 1 の工程 1-1 に準じて、2-(クロロメチル)オキサゾールより 2-(フタルイミドキシ)メチルオキサゾールを得た後に、参考例 15 の工程 15-4 に準じて、化合物 s の塩酸塩を得た。

FAB-MS m/z : 115 $[M+H]^+$.

参考例 19 [(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)メトキシ]アミン (化合物 t)

参考例 1 の工程 1-1 に準じて、4-クロロメチル-3,5-ジメチルイソオキサゾールより、4-[(フタルイミドキシ)メチル]-3,5-ジメチルイソオキサゾールを得た後に、参考例 15 の工程 15-4 に準じて、化合物 t の塩酸塩を得た。

FAB-MS m/z : 143 $[M+H]^+$.

参考例 20 [2-(4-メチル-5-チアゾリル)エトキシ]アミン (化合物 u)

参考例 9 の工程 9-2 に準じて、5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾール、N-ヒドロキシフタルイミド、トリフェニルホスフィン及び DEAD より [2-(フタルイ

ミドキシ)エチル]-4-メチルチアゾールを得た後に、参考例15の工程15-4に準じて、化合物uの塩酸塩を得た。

FAB-MS m/z : 158 $[M+H]^+$.

参考例21 [(2-(3-ピリジル)-5-チアゾリル)メトキシ]アミン(化合物v)

工程21-1

2-(3-ピリジル)チアゾール-5-カルボン酸 4.51 g をジクロロメタン 180 ml 及びメタノール 90 ml の混合溶媒に懸濁し、2.0 M の(トリメチルシリル)ジアゾメタン/ヘキサン溶液 13.5 ml を加え、室温で 40 分間攪拌した。さらに、2.0 M の(トリメチルシリル)ジアゾメタン/ヘキサン溶液 3.3 ml を加え、室温で 20 分間攪拌した。減圧下溶媒を除去後、酢酸エチル 200 ml を加え、生じた沈殿をろ別した。減圧下溶媒を除去し、2-(3-ピリジル)チアゾール-5-カルボン酸メチルを 3.34 g 得た。

工程21-2

参考例15の工程15-2に準じて、2-(3-ピリジル)チアゾール-5-カルボン酸メチルより、5-ヒドロキシメチル-2-(3-ピリジル)チアゾールを得た後に、参考例9の工程9-2に準じて、5-(フタルイミドキシ)メチル-2-(3-ピリジル)チアゾールを得た。

次いで参考例15の工程15-4に準じて、5-(フタルイミドキシ)メチル-2-(3-ピリジル)チアゾールより化合物vの塩酸塩を得た。

FAB-MS m/z : 208 $[M+H]^+$.

参考例22 [(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メトキシ]アミン(化合物w)

参考例1の工程1-1に準じて、3-(クロロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾールより3-[(フタルイミドキシ)メチル]-1, 2, 4-オキサジアゾールを得た後に、参考例15の工程15-4に準じて、化合物wの塩酸塩を得た。

FAB-MS m/z : 116 $[M+H]^+$.

参考例23 [(1-メチルテトラゾール-5-イル)メトキシ]アミン(化合物x)

工程23-1

参考例1の工程1-1に準じて、5-(クロロメチル)-2-(トリフェニルメチル)テトラゾールより、5-[(フタルイミドキシ)メチル]-2-(トリフェニルメチル)テトラ

ゾールを得た。

FAB-MS m/z: 244 [M+H]⁺.

工程 2 3 - 2

5-[(フタルイミドキシ)メチル]-2-(トリフェニルメチル)テトラゾール 2.42 g を 1,2-ジクロロエタン 50 ml 及びメタノール 25 ml の混合溶媒に溶解し、酢酸 5 ml を加え、70 °Cで 2.5 時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧下溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルでトリチュレーションし、5-[(フタルイミドキシ)メチル]テトラゾールを 0.90 g 得た。

FAB-MS m/z: 246 [M+H]⁺.

工程 2 3 - 3

参考例 1 5 の工程 1 5 - 1 に準じて、5-[(フタルイミドキシ)メチル]テトラゾールより、5-[(フタルイミドキシ)メチル]-1-メチルテトラゾール及び 5-[(フタルイミドキシ)メチル]-2-メチルテトラゾールを得た。

工程 2 3 - 4

参考例 1 1 に準じて、5-[(フタルイミドキシ)メチル]-1-メチルテトラゾールより、化合物 x を得た。

FAB-MS m/z: 130 [M+H]⁺.

参考例 2 4 [(2-メチルテトラゾール-5-イル)メトキシ]アミン (化合物 y)

参考例 1 5 の工程 1 5 - 4 に準じて、参考例 2 3 の工程 2 3 - 3 で得られた 5-[(フタルイミドキシ)メチル]-2-メチルテトラゾールより、化合物 y の塩酸塩を得た。

FAB-MS m/z: 130 [M+H]⁺.

参考例 2 5 [(2-ピラジニル)メトキシ]アミン (化合物 z)

参考例 1 5 の工程 1 5 - 2 に準じて、2-ピラジンカルボン酸メチルより 2-(ヒドロキシメチル)ピラジンを得、参考例 9 の工程 9 - 2 に準じて、2-[(フタルイミドキシ)メチル]ピラジンを得た後に参考例 9 の工程 9 - 3 に準じて、化合物 z の塩酸塩を得た。

参考例 2 6 [(6-ヒドロキシ-4-メトキシピリミジン-5-イル)メトキシ]アミン (化合物 a a)

参考例 15 の工程 15-2 に準じて、4-メトキシ-6-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]-5-ピリミジンカルボキシアルデヒドより 5-ヒドロキシメチル-4-メトキシ-6-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]ピリミジンを得た。

次いで参考例 9 の工程 9-2 に準じて、5-ヒドロキシメチル-4-メトキシ-6-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]ピリミジンより 5-(フタルイミドキシ)メチル-4-メトキシ-6-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]ピリミジンを得た後に、参考例 9 の工程 9-3 に準じて、化合物 a a の塩酸塩を得た。

参考例 27 [2-(2-オキサソリドン-3-イル)エトキシ]アミン (化合物 b b)

参考例 9 記載の工程 9-2 に準じて、3-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキサソリドンより、3-[2-(フタルイミドキシ)エチル]-2-オキサソリドンを得た後に、参考例 11 に準じて化合物 b b を得た。

FAB-MS m/z : 146 $[M+H]^+$.

参考例 28 [2-(2-ピペリドン-1-イル)エトキシ]アミン (化合物 c c)

工程 28-1

2-アジドエタノール 2.48 g 及びシクロヘキサン 2.50 ml をジクロロメタン 100 ml に溶解し、氷冷下、三フッ化ホウ素・エーテル錯体 7.00 ml を徐々に加え、同温度で 20 分間攪拌した。さらに室温で 18 時間攪拌後、減圧下溶媒を除去し、残渣に -78 °C に冷却した THF を加え、生じた沈殿をろ取り、ジクロロメタン 50 ml に溶解し、N-ヒドロキシフタルイミド 2.30 g 及び 1,8-ジアザビシクロ [5,4,0]-7-ウンデセン 4.20 ml を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。減圧下溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルから再結晶し、1-[2-(フタルイミドキシ)エチル]-2-ピペリドンを 1.50 g 得た。

FAB-MS m/z : 289 $[M+H]^+$.

工程 28-2

1-[2-(フタルイミドキシ)エチル]-2-ピペリドン 1.80 g をクロロホルム 50 ml に溶解し、ヒドラジン・1 水和物 0.42 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。生じた沈殿をろ別し、ろ液にトリフルオロ酢酸 1.50 ml を加えた。減圧下溶媒を除去し、化合物 c c のトリフルオロ酢酸塩 2.50 g を得た。

FAB-MS m/z : 159 $[M+H]^+$.

参考例 29 [2-(2-パーアヒドロアゼピノン-1-イル)エトキシ]アミン (化合物 d)
d)

実施例 28 の工程 28-1 及び工程 28-2 に準じて、シクロペンタノンの代わりにシクロヘキサノンを用いて、化合物 d d のトリフルオロ酢酸塩を得た。

FAB-MS m/z : 173 $[M+H]^+$.

参考例 30 (化合物 K)

工程 30-1

参考例 1 記載の工程 1-1 に準じて、2-ブロモエタノール、N-ヒドロキシフタルイミド及び炭酸カリウムより、N-(2-ヒドロキシエトキシ)フタルイミドを得た。

工程 30-2

N-(2-ヒドロキシエトキシ)フタルイミド 6.27 g をメタノール 48 ml に溶解し、ヒドラジン・1 水和物 1.61 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。生じた沈殿をろ別後、溶媒を除去し、残渣に酢酸エチル 50 ml を加えた。不溶物をろ別後、トリフルオロ酢酸 2.80 ml をろ液に加え、水で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄後、溶媒を除去し、2-(アミノオキシ)エタノールのトリフルオロ酢酸塩 5.03 g を得た。

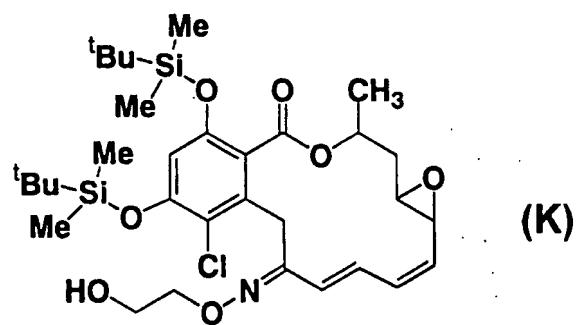
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.62 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 4.7 Hz, 2H).

工程 30-3

ラディシコールのビス(tert-ブチルジメチルシリル)体 7.75 g、2-(アミノオキシ)エタノールのトリフルオロ酢酸塩 6.24 g 及び N,N -ジエチルアニリン 10.4 ml を酢酸エチル 124 ml に溶解し、室温で 25 時間攪拌した。実施例 1 に準じて反応液を処理し、化合物 K を 6.10 g 得た。異性体比は約 1.9:1 であった。

FAB-MS m/z : 652 $[M+H]^+$.

化合物 K の構造は下記の通りである。

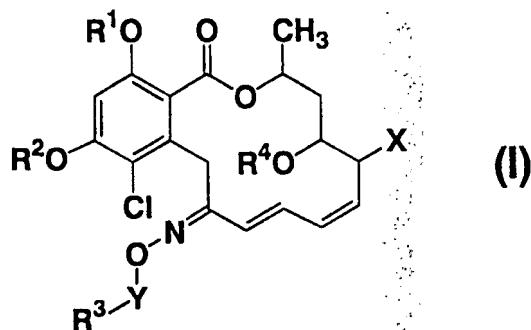


産業上の利用可能性

本発明により、チロシンキナーゼ阻害活性を示し、抗腫瘍または免疫抑制作用を有する新規なラディシコール誘導体またはその薬理的に許容される塩が提供される。

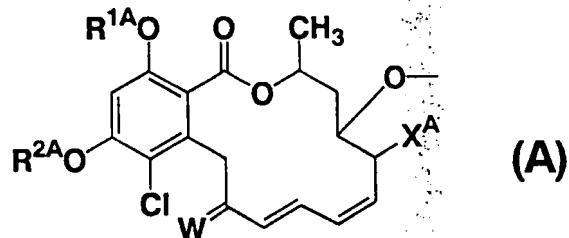
請求の範囲

(1) 一般式 (I)



[式中、R¹及びR²は同一または異なって水素、アルカノイル、アルケノイル、アルカジエノイル、アルカトリエノイル、トリアルキルシリル、トリアリールシリル、モノアルキルジアリールシリルまたはジアルキルモノアリールシリルを表し、Yは置換もしくは非置換のアルキレンを表し、R³はNR⁵R⁶（式中、R⁵は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、R⁶は置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）、NR⁷COR⁸（式中、R⁷は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、R⁸は置換の低級アルキル、置換の低級アルコキシ、置換のアルケニルオキシ、置換のアルカジエニルオキシ、置換のアルカトリエニルオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルオキシまたはNR⁹R¹⁰（式中、R⁹及びR¹⁰は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表すか、R⁹及びR¹⁰が隣接するNと一体となって置換もしくは非置換の含窒素複素環基を形成する）を表す）、NR¹¹COR¹²（式中、R¹¹は置換もしくは非置換の低級ア

ルキル、置換もしくは非置換の高級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 R^{12} は低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルカジエニルオキシまたは低級アルカトリエニルオキシを表す）、置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルカジエニルオキシ、置換もしくは非置換のアルカトリエニルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルカジエニル、置換もしくは非置換のアルカトリエニル、置換もしくは非置換のピロリル、置換もしくは非置換のフリル、置換もしくは非置換のチエニル、置換もしくは非置換のピラゾリル、置換もしくは非置換のイミダゾリル、置換もしくは非置換のオキサゾリル、置換もしくは非置換のイソオキサゾリル、置換もしくは非置換のチアゾリル、置換もしくは非置換のイソチアゾリル、置換もしくは非置換のテトラゾリル、置換もしくは非置換のピリミジニル、置換もしくは非置換のピラジニル、置換もしくは非置換のオキサゾリドニル、置換もしくは非置換のピペリドニル、置換もしくは非置換のパーヒドロアゼビノニル、置換もしくは非置換のサクシンイミド、置換もしくは非置換のタルイミド、置換もしくは非置換のグルタルイミド、置換もしくは非置換のヒダントイニル、置換もしくは非置換のチアゾリジンジオニル、置換もしくは非置換のオキソピロリドニル、置換もしくは非置換のマレイミド、置換もしくは非置換のチアゾリドニル、置換もしくは非置換のピリダジニル、置換もしくは非置換のオキサゾリジンジオニル、置換もしくは非置換の 2-オキソ-3-ピロリニル、置換もしくは非置換のオキサゾロニル、置換もしくは非置換のピラゾロニル、置換もしくは非置換のイソオキサゾロニル、置換もしくは非置換のチアゾロニル、置換もしくは非置換のオキサゾリジニル、置換もしくは非置換のピロリニル、置換もしくは非置換のイミダゾリジニル、置換もしくは非置換のイミダゾリニル、置換もしくは非置換のオキサジアゾリルまたは置換もしくは非置換のピラゾリジニルを表し、Xはハロゲン原子を表すか、または R^4 と一体となって単結合を表し、 R^4 はXと一体となって単結合を表すか、水素、アルカノイル、アルケノイル、アルカジエノイル、アルカトリエノイルまたは $SO-Z$ (式中、Zは式 (A))



〔式中、 R^{1A} 及び R^{2A} はそれぞれ前記の R^1 及び R^2 と同義であり、 X^A はハロゲン原子を表し、WはOまたは $N-O-Y^A-R^{3A}$ （式中、 Y^A 及び R^{3A} はそれぞれ前記のY及び R^3 と同義である）を表す]を表す]で表されるラディシコール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(2) Xがハロゲン原子である請求の範囲1記載のラディシコール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(3) Xが R^4 と一体となって単結合である請求の範囲1記載のラディシコール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(4) R^1 及び R^2 が水素である請求の範囲3記載のラディシコール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(5) R^3 が、置換もしくは非置換のピロリル、置換もしくは非置換のフリル、置換もしくは非置換のチエニル、置換もしくは非置換のピラゾリル、置換もしくは非置換のイミダゾリル、置換もしくは非置換のオキサゾリル、置換もしくは非置換のイソオキサゾリル、置換もしくは非置換のチアゾリル、置換もしくは非置換のイソチアゾリル、置換もしくは非置換のテトラゾリル、置換もしくは非置換のピリミジニル、置換もしくは非置換のピラジニル、置換もしくは非置換のオキサゾリドニル、置換もしくは非置換のピペリドニル、置換もしくは非置換のバーヒドロアゼピノニル、置換もしくは非置換のサクシンイミド、置換もしくは非置換のフタルイミド、置換もしくは非置換のグルタルイミド、置換もしくは非置換のヒダントイニル、置換もしくは非置換のチアゾリジンジオニル、置換もしくは非置換のオキソピロリドニル、置換もしくは非置換のマレイミド、置換もしくは非置換のチアゾリドニル、置換もしくは非置換のピリダジニル、置換もしくは非置換のオキサゾリジンジオニル、置換もしくは非置換の2-オキソ-3-ピロリニル、置換もしくは非置換のオキサゾロニル、置換もしくは非置換のピラゾロニル、置換もしくは非置換のイソオキサ

ゾロニル、置換もしくは非置換のチアゾロニル、置換もしくは非置換のオキサゾリジニル、置換もしくは非置換のピロリニル、置換もしくは非置換のイミダゾリジニル、置換もしくは非置換のイミダゾリニル、置換もしくは非置換のオキサジアゾリルまたは置換もしくは非置換のピラゾリジニルである請求の範囲4記載のラディシコール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(6) R^3 が、置換もしくは非置換のオキサゾリドニル、置換もしくは非置換のピペリドニル、置換もしくは非置換のパーヒドロアゼビノニル、置換もしくは非置換のサクシンイミド、置換もしくは非置換のタルイミド、置換もしくは非置換のグルタルイミド、置換もしくは非置換のヒダントイニル、置換もしくは非置換のチアゾリジンジオニル、置換もしくは非置換のオキソピロリドニル、置換もしくは非置換のマレイミド、置換もしくは非置換のチアゾリドニルまたは置換もしくは非置換のオキサゾリジンジオニルである請求の範囲4記載のラディシコール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(7) 請求の範囲1～6のいずれかに記載のラディシコール誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有する医薬。

(8) 請求の範囲1～6のいずれかに記載のラディシコール誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有する抗腫瘍剤。

(9) 請求の範囲1～6のいずれかに記載のラディシコール誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有する免疫抑制剤。

(10) 請求の範囲1～6のいずれかに記載のラディシコール誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有するチロシンキナーゼ阻害剤。

(11) チロシンキナーゼが関与する疾患に対する、請求の範囲1～6のいずれかに記載のラディシコール誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有する治療剤。

(12) チロシンキナーゼが関与する疾患が悪性腫瘍である請求の範囲11に記載のラディシコール誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも一つ含有する治療剤。

(13) チロシンキナーゼが関与する疾患が免疫が関与する疾患である請求の範囲11に記載のラディシコール誘導体またはその薬理的に許容される塩を少なくとも

一つ含有する治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02138

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D313/00, A61K31/335, A61K31695, C07D493/04, C07F7/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D313/00, A61K31/00-695, C07D493/00-04, C07F7/00-18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
EX	WO, 98/18780, A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 7 May, 1998 (07. 05. 98) & EP, 889042, A1	1-13
X A	WO, 96/33989, A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 31 October, 1996 (31. 10. 96) & EP, 823429, A1	1-4, 7-13 5, 6

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

• Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search
15 July, 1999 (15. 07. 99)Date of mailing of the international search report
27 July, 1999 (27. 07. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. C07D313/00, A61K31/335, A61K31695, C07D493/04, C07F7/18

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. C07D313/00, A61K31/00-695, C07D493/00-04, C07F7/00-18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
EX	WO, 98/18780, A1 (協和醸酵工業株式会社) 7.5月. 1998 (07.05.98) &EP, 889042, A1	1-13
X A	WO, 96/33989, A1 (協和醸酵工業株式会社) 31.10月. 1996 (31.10.96) &EP, 823429, A1	1-4, 7-13 5, 6

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 15.07.99	国際調査報告の発送日 27.07.99
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 齋藤 恵 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3490